

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063738 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04,
401/12, 401/14, 413/04, 413/14, 417/04, A61K 31/4192,
31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439,
31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P
3/04, 3/10, 13/12, 25/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019843

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 28 日 (28.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-436992 2003 年 12 月 29 日 (29.12.2003) JP
特願 2004-235696 2004 年 8 月 13 日 (13.08.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製
薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD)
[JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目
2 番 3 号 Tokyo (JP).

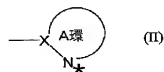
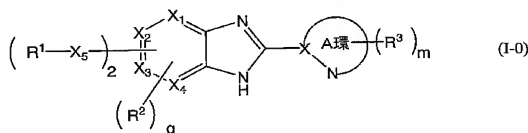
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野々下 克昌
(NONOSHITA, Katsumasa) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県
つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究
所内 Ibaraki (JP). 荻野 悦夫 (OGINO, Yoshio) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式
会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 石川 誠 (ISHIKAWA,
Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保
3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).
坂井 富美子 (SAKAI, Fumiko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城
県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば
研究所内 Ibaraki (JP). 中嶋 弘 (NAKASHIMA, Hiroshi)
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬
有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 長江 義
和 (NAGAE, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つ
くば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究
所内 Ibaraki (JP). 塚原 大介 (TSUKAHARA, Daisuke)
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬
有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荒川 佳
介 (ARAKAWA, Keisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つ
くば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究
所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki)
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有
製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一
(EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大
久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki
(JP).(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-
MACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区
日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL 2-HETEROARYL-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規 2-ヘテロアリアル置換ベンズイミダゾール誘導体

(57) Abstract: A glucokinase activator; a therapeutic and/or preventive agent for diabetes or a therapeutic and/or preventive agent for complications of diabetes, such as retinopathy, nephropathy, neurosis, ischemic heart disease, and arteriosclerosis; and a therapeutic and/or preventive agent for obesity. The glucokinase activator is characterized by containing either a 2-heteroaryl-substituted benzimidazole derivative represented by the general formula (I-0): 1 RING A (I-0) [wherein X represents carbon or nitrogen; X₁, X₂, X₃, and X₄ each independently represents carbon or nitrogen; ring A represents, e.g., a 5- or 6-membered nitrogenous aromatic heterocycle represented by the formula (II): 1 RING A (II) (wherein X represents carbon or nitrogen); R¹ represents aryl, etc.; R² represents hydroxy, etc.; R³ represents -(C₁₋₆ alkyl), etc.; R⁴ represents -(C₁₋₆ alkyl), etc.; X₅ represents -O-, etc.; a is 1, 2, or 3; q is an integer of 0 to 2; and m is an integer of 0 to 2] or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.

[続葉有]

WO 2005/063738 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

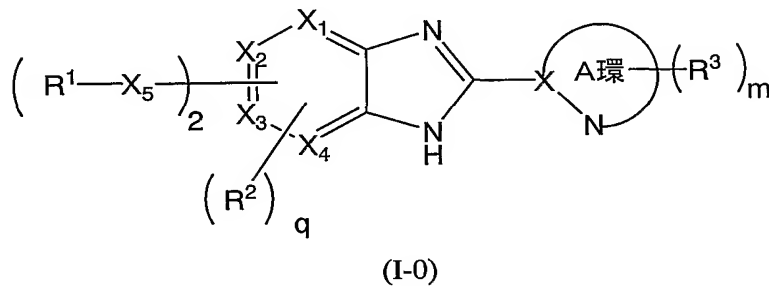
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

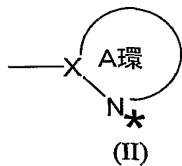
(57) 要約:

グルコキナーゼ活性化剤を提供し、糖尿病の治療及び／又は予防剤、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の治療及び／又は予防剤として、更には、肥満の治療及び／又は予防剤を提供するものである。

一般式 (I-0)



[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、式 (I I)



(式中、Xは炭素原子又は窒素原子を示す) で表される5乃至6員の含窒素芳香族複素環等を示し、R¹は、アリール等を示し、R²はヒドロキシ等を示し、R³は、-C₁₋₆アルキル等を示し、R⁴は-C₁₋₆アルキル等を示し、X₅は、-O-等を示し、aは、1、2又は3の整数を示し、qは、0乃至2の整数を示し、mは0乃至2の整数を示す] で表される2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするグルコキナーゼ活性化剤。

明 細 書

新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬の分野において有用な 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規な新規 2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体に関する。

背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phospho transferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の 4 種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ I V) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース 6 燐酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いにより N 末 15 アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の 3 つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1 mM 以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対する K_m は、8 mM と生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

10 年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された [例えば、ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、コンピュータ・モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)、アメリカン ジャーナル

フィジオロジー (American Journal Physiology)、第247巻 (3 Pt 2)、1984年、p527-536参照]。

最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する [例えば、グルペ (Grupe A) ら著、トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティク ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69-78参照] が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる [例えば、フェレ (Ferre T) ら著、コレクシオン ディアベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ザ ユーエス エー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230参照]。

グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコ

キナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている [例えば、ビオンネット (Vionnet N) ら著、ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コー
5 ジーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント
デиаベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-on
set non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Gene
tics)、第356巻、1992年、p721-722参照]。

10 一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す [例えば、グレイサー (Glaser B) ら著、ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ
アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Fami
15 lial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)、ニュー
イングランド ジャーナル メディシン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230参
照]。

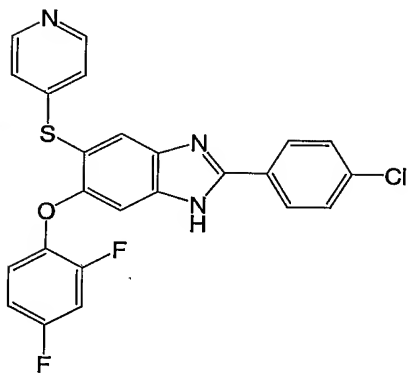
これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、
20 グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのII型糖尿病患者
でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。
グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝
臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II型糖尿病患者
の治療薬として有用と考えられる。

25 近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢
(Ventromedial hypothalamus, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グル
コースレスポンスニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な
役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食

量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学の実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5－20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのⅠⅠ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

- 10 上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

ベンズイミダゾール誘導体としては、例えば、下記式

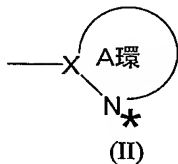


で表される化合物が記載されている〔例えば、特開2000-026430参照〕。

- 20 上記式で記載される化合物は、ベンズイミダゾール骨格の2位に置換基を有するものの、その置換基は、4-クロロフェニルであり、本発明に係るA環とは異なるものである。

さらに、当該化合物の用途は、インターロイキン産生抑制剤に関するものであり、当該化合物が、糖尿病の治療及び／又は予防に有用であるとの記載はなく、また、これを示唆する記載もない。

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、
 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、
 A環は、式 (I I)



- 5 で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい（式 I I 中のN*で表される窒素原子は除く）5乃至6員の含窒素芳香族複素環を示すか、或いは、該含窒素芳香族複素環とフェニル又はピリジルとが縮合した双環を示し、
 R^1 は、アリールを示すか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有する4乃至10員の単環の若しくは双環の複素環を示し（該 R^1 は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよく、また、該複素環が、脂肪族複素環である場合には、二重結合を1又は2有していてもよい）、
 R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ホルミル、 $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ 、 $-\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$ 、アミノ、CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ を示し、
 R^3 は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NH}_2$ 、シアノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 又はオキソを示し、
 R^4 は、それぞれ独立して、
 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、同一又は異なる、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい）又は $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、
 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$ 、

- $-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$ 、
 $-O-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されていてもよい）、
 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、
5 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、アミノ、CN、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル又は $-NH-S$
10 $(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、
 $-C(S)-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-C(S)-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 、
15 $-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$ 、
 $-C(O)-$ アリール（該アリールは、ハロゲンで置換されていてもよい）、
 $-C(O)-$ 芳香族複素環、
 $-C(O)-$ 脂肪族複素環、
複素環（該複素環は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 $-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又は
20 $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい））、
フェニル（該フェニルは、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、
ハロゲン、CN、ホルミル、COOH、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミジノ又はニトロを示し、
25 R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、窒素原子、 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の複素環を示し、
 R^{53} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、
 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、

R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-$ とが一緒になって形成する 4 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環又は

R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-O-$ とが一緒になって形成する 4 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、オキソで置換されていて
5 もよく、また、該脂肪族複素環は、環内に二重結合を 1 又は 2 有していてもよい）を示し、

X_5 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、単結合又は $-O-C_{1-6}$ アルキルを示し、

a は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 の整数を示し、

10 q は、0 乃至 2 の整数を示し、

m は、0 乃至 2 の整数を示す。] で表される化合物（ただし、 X_5 の一方が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり、 X_5 の他方が単結合であって、かつ、 R^1 がアリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 有する含窒素芳香族複素環（該アリール又は 1 乃至 3 の R^4 で置換されていてよい）である場合、 X_5 が共に単結合である場合、或いは、 R^1 が共に脂肪族複素環である場合を除く）又はその薬学的に許容される塩に関する。

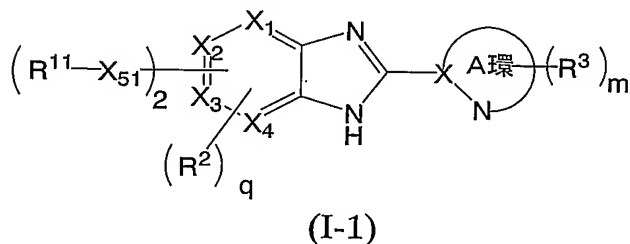
また、本発明は、

20 (2) 式 (I-0) 中、 X_1 乃至 X_4 が全て炭素原子である前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(3) 式 (I-0) 中、 X_5 が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合である前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、

25 (4) 式 (I-0) で表される化合物が、式 (I-1)



式中、 R^{11} は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）を示し、かつ、 X_{51} が—O—、—S—、—S(O)—又は—S(O)₂—

を示し、他の記号は前記に同じ]である前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、

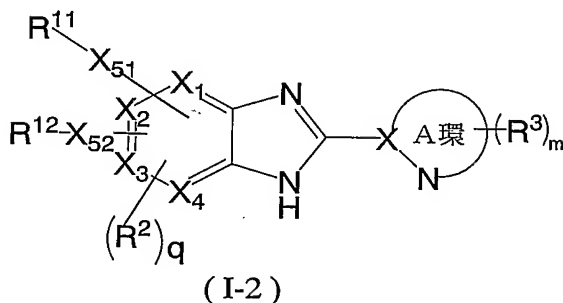
(5) 式(I-1)中、 R^{11} が共に、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルである前記(4)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(6) 式(I-1)中、 R^{11} が共に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）である前記(4)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(7) 式(I-1)中、 R^{11} の一方が、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであり、かつ、 R^{11} の他方が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）である前記(4)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、さらに、本発明は、

(8) 式(I-0)が、式(I-2)



[式中、

R^{11} は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至

4 有する 5 又は 6 員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい）を示し、

R^{12} は、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より
5 選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 有していてもよい 4 乃至 7 員の含窒素複素環（該 R^{12} は、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよく、また、該複素環が、脂肪族複素環である場合には、二重結合を 1 又は 2 有していてもよい）であり、

X_{51} が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり、

X_{52} が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合であり、他の

10 記号は前記に同じ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、さらに、本発明は、

（9）式（I-2）中、 R^{12} が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよい 4 乃至
15 7 員の飽和の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 X_{52} が単結合であるか、或いは、 R^{12} が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよく、また、環内に二重結合を 1 又は

20 2 有する 5 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環（該 5 乃至 7 員の複素環は、1 乃至 3 の前記 R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 X_{52} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ である前記（8）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

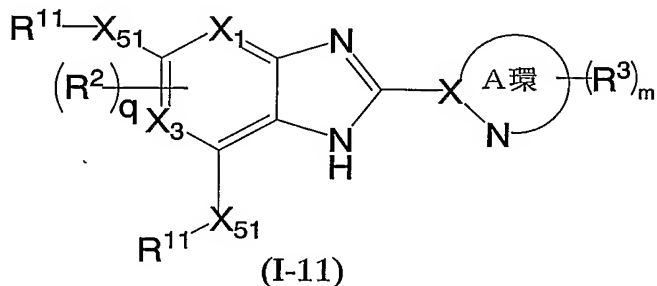
（10）式（I-2）中、 R^{12} が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び
25 酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよい 4 乃至 7 員の飽和の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1 乃至 3 の R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 X_{52} が単結合である前記（8）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(11) 式 (I-2) 中、 R^{12} が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該5乃至7員の複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 X_{52} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ である前記(8)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(12) 式 (I-2) 中、 R^{12} が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 X_{52} が、 $-O-$ である前記(8)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、さらに、本発明は、

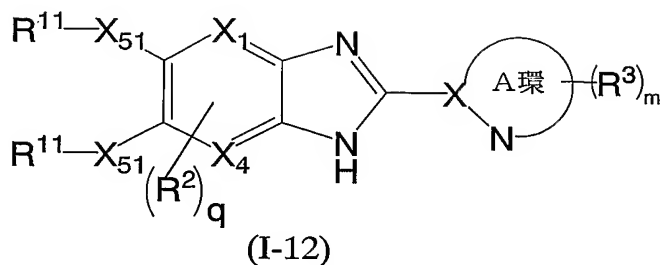
(13) 式 (I-1) が、式 (I-11)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(14) 式 (I-12) 中の X_{51} が共に $-O-$ である前記(13)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩や、

(15) 式 (I-1) が、式 (I-12)

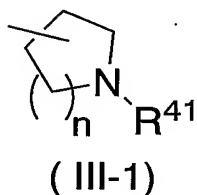


〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩や、

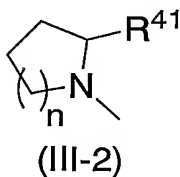
(16) 式 (I-12) 中の X_{51} が、共に $-O-$ である前記 (15) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、

(17) 式 (I-2) 中の R^{12} が、式 (III-1)



又は式 (III-2)



〔式中、 n は、1 乃至 3 の整数を示し、 R^{41} は、前記 R^4 と同じ基を意味する〕である前記 (10) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、

(18) A環が、1 乃至 3 の前記 R^4 で置換されていてもよい、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル又はピリミジニルである前記 (1) 乃至 (17) のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、

(19) 式 (I-0) で表される化合物が、

- 5 - (4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
5 ゾール、
- 5 - (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
ゾール、
- 5 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(6-メ
10 タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-メ
15 タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-(1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 20 5 - (2-シアノ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタ
ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2-(1H-ピラゾール-3-イル) -
25 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイ
ミダゾール、
- 5 - (2, 3-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-(1-メチル-1H-ピラ
ゾール-3-イル) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキ
シ) - 1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 5 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

10 5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ)
- 1 H - ベンズイミダゾール、

15 5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニ
ルピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
ダゾール、

5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニ
ルピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
ダゾール、

20 5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

25 5 - (2 - シアノピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1
H - ベンズイミダゾール、

5 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1
H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エ
タンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
ダゾール、

10 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エ
タンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
ダゾール、

5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
(6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
15 ゾール、

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2 - フルオロ - 6 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル -
20 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、

5 - (2 - フルオロ - 6 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
イル - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベ
ンズイミダゾール、

25 5 - (2 - フルオロ - 6 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 -
イル - 6 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾー
ル、

5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-
6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイ
ミダゾール、

5 5 - (2-フルオロ-6 - (テトラゾール-5-イル) - フェノキシ) - 2-
ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)
シ) - 1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (3-クロ
ロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール、

10 4 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2 - (ピリジン-2-イル) - 6 -
(4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

15 4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
20 ゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

4 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
25

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ベ
ンズイミダゾール、

- 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 5 4 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール
- 10 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 15 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 20 1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 1 - (2 - (6 - (4 - ヒドロキシメチル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 25 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
ル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボキサミ
ド、

2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フェノキシ)
5 シ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピ
ロリジン - 1 - イル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) -
2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
ン - 1 - イル) - エタノン、

10 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン -
2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
ル) - エタノン、

2 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
15 ン - 1 - イル) - エタノン、

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イ
ル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニ
トリル、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン -
20 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
ル) - 2 - メチルアミノ - エタノン、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - (1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン -
1 - イル) - エタノン、

25 1 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
ン - 1 - イル) - エタノン、

N - (5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン -
2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - イ

ル) - アセタミド、

1 - (2 - (2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

5 N - (2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - アセタミド、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (メトキシメチル)フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - トリ

10 フルオロ酢酸塩、

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

15 (2 - (2 - (5 - ((2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) メチルアミン、

20 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

25 5 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - (メタンスルホニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (2 - メチル - 2

H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-
5 ベンズイミダゾール、

5-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -6-(4-(メタン
スルホニル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(2-メチル-2
10 H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(メトキシメチルピ
リジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

15 2-(2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェ
ノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)
ピロリジン-1-イル) -2-オキソエタノール、

2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ)
)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリ
20 ジン-1-カルボキサミド、

5'-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-
イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビ
ピリジン-2-オン、

3-(4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-
25 2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -1,
3-オキサゾリジン-2-オン、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-メチルピリジン-
3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

- 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ピラジン - 2 - イル
ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、
- 5 6 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((2' -
フルオロピフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H -
ベンズイミダゾール、
- 3 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1,
3 - オキサゾリジン - 2 - オン、
- 10 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 5 -
((6 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、
- 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル -
[1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキ
15 シ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) エタノ
ン、
- 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (5 - メチル - [1,
20 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 -
イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタン
スルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、
- 25 N - メチル - 2 - (2 - (5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール -
5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾ
ール - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタンアミン、
- 6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (メ
トキシメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1

H-ベンズイミダゾール、

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

5 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン

10 - 2 - イル) - エタノン若しくは

1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - イル) - エタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

15 また、さらに、本発明は、

(20) 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1) - (3) からなる医薬組成物

(1) 前記(1)乃至(19)のいずれか1つに記載の化合物、

(2) 以下の(a) - (h) からなる群より選択される1又は2以上の化合物

20 (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビス-グアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

25 (f) α -グルコシダーゼ 阻害剤

(g) インスリン、及び

(h) DPP-IV (ジペプチジルペプチダーゼ IV) 阻害剤

(3) 薬学的に許容される担体や、

(21) 前記(1)乃至(19)のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学

的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤や、

(22) 前記(1)乃至(20)のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤や、

- 5 (23) 前記(1)乃至(20)のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤、に関する。

発明を実施するための最良の形態

- 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物についてさらに詳細に説明する。

本明細書において、特に断りがない限り、下記の基としては、以下のものを具体的に挙げることができる。

- 「アリール」とは、好ましくは、炭素数6乃至14の炭化水素芳香環を意味し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル等が挙げられ、これら
15 らのうち、フェニル、ナフチル又はビフェニルが好ましく、フェニルがより好ましい。

- 「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃至6のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、イソペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

「C₂₋₆アルケニル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルケニルを意味し、例えば、アリル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル等が挙げられる。

「 C_{3-7} シクロアルキル」とは、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

「 $-(CH_2)_{1-6}-OH$ 」としては、例えば、ヒドロキシメチレン、ヒドロキシエチレン等が挙げられる。

「 $-O-C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又は *tert*-ブトキシ等が挙げられる。

「 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、プロピルオキシメチル、イソプロピルオキシメチル等が挙げられる。

「 $-C(O)-_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、アセチル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、プロピルカルボニル等が挙げられる。

「 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又は *tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「 $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$ 」としては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等が挙げられる。

「 $-NH-C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は 2-メチルブチル-アミノ等が挙げられる。

「 $-N$ -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)」とは、同一又は異なる前記定義の「 C_{1-6} アルキル」と N とが結合した基を意味し、例えば、ジメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、2-メチルブチル-1-メチルアミノ等が挙げられる。また、

「 $-N$ -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)」中の同一又は異なる C_{1-4} アルキルが窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよく、該環の具体例としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン等が挙げられる。

「 $-CH_{3-a}F_a$ 」は、メチル中の 1 乃至 3 の水素原子がフッ素原子で置換された基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチル等が挙げられる。

「 $-OCH_{3-a}F_a$ 」は、前記定義の「 $-CH_{3-a}F_a$ 」と酸素原子とが結合した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はフル

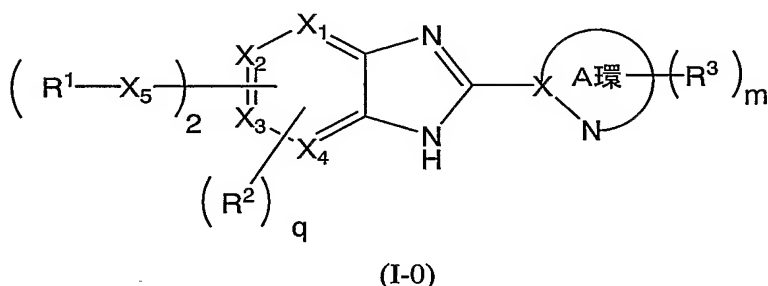
オロメトキシ等が挙げられる。

a は、1 乃至 3 の整数を示す。

本発明に係る化合物について更に具体的に開示するために、式 (I-0)、
(I-1)、(I-2)、(I-11) 又は (I-12) において用いられる

5 各種記号について、具体例を挙げて説明する。

本発明に係る式 (I-0)



で表される化合物について説明する。

10 X_5 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、単結合又は $-O-$
 C_{1-6} -アルキルを示す。

R^1 は、アリールを示すか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 4 有する単環の又は双環の 4 乃至 10 員の含窒素複素環を示す。

15 R^1 が示す「アリール」とは、前記定義のアリールと同様の基が挙げられ、
フェニル、ナフチル又はビフェニルが好ましく、フェニルがより好ましい。

R^1 が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 4 有する 4 乃至 7 員の単環又は 9 若しくは 10 員の縮合した複素環」とは、複素環の環構成原子のうちの 1 乃至 4 が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子であり、複素環構成原子の他の原子が炭素原子であって、環全体として 4 乃至 7 員環を構成する単環の若しくは 9 若しくは 10 員環を構成する双環の脂肪族複素環又は芳香族複素環を意味する。

該複素環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子は、N-オキサイドを形成していてもよい。

25 該複素環内にヘテロ原子が 2 又は 3 有する場合には、これらは同一又は異

なっているもよい。

該複素環が、脂肪族複素環である場合には、該複素環内に二重結合を1又は2有しているもよい

該複素環が、脂肪族複素環である場合には、また、該複素環中のメチレンが、
5 窒素原子、硫黄原子又は酸素原子で置き換わっているもよく、さらに、該硫黄原子は、酸化されてスルフェニル又はスルホニルとなっているもよい。

該複素環としては、例えば、アゼチジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、
ピロリニル、2-ピロリドニル、アゼパニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、
2-ベンゾオキサリノニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2,
10 4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-[1, 3, 4]- (4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノニル、5, 6-ジヒドロウラシル、1,
3-ベンゾジオキサリル、[1, 2, 4]-オキサジアゾリニル、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、4-チアゾリドニル、モルホリノ、2-オ
キソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾ
15 フラニル、ベンゾチエニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ペリ
ジニル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモ
ルホリノ、1, 1-ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、1,
3-ジオキサラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、イミ
ダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、[1,
20 2, 4]-トリアゾリル、[1, 2, 3]-トリアゾリル、ピラニル、インド
リル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、
4-ピリドニル、キノリル又はイソキノリニルが挙げられる。

これらのうち、4乃至7員の単環の複素環としては、具体的には、例えば、
アゼチジニル、イソキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-
25 ジオキソピロリドニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、ピ
ペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、イミダゾ
リル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インド
リル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジニル
等が挙げられる。

これらのうち、4乃至7員の単環の脂肪族複素環としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル等が挙げられる。

5 これらのうち、5又は6員の単環の芳香族複素環としては、具体的には、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

10 これらのうち、9又は10員の縮合した複素環としては、具体的には、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニル、インドリル、インダゾリル、プリニル、
15 インドリジニル、イソインドリル、プテリジニル又はナフチリジニル等が挙げられる。

該複素環としては、該複素環構成原子の少なくとも1つが窒素原子である4乃至7員の単環の脂肪族複素環又は5若しくは6員の芳香族複素環が好ましい。

R^1 は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。

20 ここで、 R^4 は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、同一又は異なる、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい）又は $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

$-C_{3-8}$ シクロアルキル、

25 $-C_{2-6}$ アルケニル、

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$ 、

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$

$-O-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されていてもよい）、

- $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、アミノ、CN、
 ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アル
 キル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N$
 5 $(R^{51})R^{52}$ 、 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $-$
 $C(O)-C_{1-6}$ アルキル又は $-NH-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ アルキルで置換され
 ているともよい）、
 $-C(O)-C_{3-8}$ シクロアルキル、
 $-C(S)-C_{1-6}$ アルキル、
 10 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 、
 $-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$ 、
 $-C(O)-$ アリール（該アリールは、ハロゲンで置換されているともよい）、
 $-C(O)-$ 芳香族複素環、
 15 $-C(O)-$ 複素環、
 複素環（該複素環は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 $-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又
 は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されているともよい））、
 フェニル（該フェニルは、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル
 で置換されているともよい）、
 20 ハロゲン、CN、ホルミル、COOH、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロ
 キシアミジノ又はニトロを示す。

R^4 が示す「ハロゲン」とは、前記定義と同様の基を意味する。

- R^4 が示す「 $-C_{1-6}$ アルキル」としては、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃
 至6のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
 25 ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソア
 ミル、ネオペンチル、イソペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1-メチル
 ブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキ
 シル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,
 1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,

3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、
1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、
1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

該「 $-C_{1-6}$ アルキル」は、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-OC$
5 (O) $-C_{1-6}$ アルキル(該アルキルは、1乃至3のハロゲンで置換されていて
もよい)又は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよい。

該「 $-C_{1-6}$ アルキル」が、上記置換基を2又は3有する場合には、これらは、
同一又は異なっていてよい。

該置換基のハロゲンとは、前記定義のハロゲンと同様の基が挙げられる。

10 該置換基の $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキルとしては、例えば、メチルカルボニル
オキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ等が挙げ
られる。

該置換基の $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキルは、前記定義のハロゲン原子で1乃至3
置換されていてよい。

15 該置換基の $-O-C_{1-6}$ アルキルとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プ
ロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。

R^4 が示す「 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-S(O)_{0-2}-$ と前記
定義の $-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、例えば、 $-S$ -エチル、 $-$
 S -メチル、 $-S$ -イソプロピル、 $-S$ -プロピル、 $-S(O)_2$ -メチル、 $-$
20 $S(O)_2$ -エチル等が挙げられる。

該「 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル」中の $-C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシ
で置換されていてよい。

R^4 が示す「 $-C_{3-8}$ シクロアルキル」としては、前記定義と同様の基が挙げ
られる。

25 R^4 が示す「 $-C_{2-6}$ アルケニル」としては、前記定義と同様の基が挙げられ
る。

R^4 が示す「 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ 」とは、置換された又は無置換のカルバ
モイル基を意味するか、或いは、N、 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4
乃至7員の脂肪族複素環とカルボニルとが結合した基を意味する。

R^4 が示す「 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ 」のうち、置換された又は無置換の置換カルバモイルとしては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、プロピルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルメチルカルバモイル、
5 ジイソプロピルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

R^4 が示す「 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ 」のうちのN、 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の脂肪族とは、具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ等が挙げられる。したがって、 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ としては、アゼチジン-1-カルボニル、
10 ロリジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニル等が挙げられる。

R^4 が示す「 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル」としては、前記定義の「 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基が挙げられる。

R^4 が示す「 $-O-C_{1-6}$ アルキル」としては、前記定義の「 $-O-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基が挙げられる。
15

該 $-O-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されていてもよい。

R^4 が示す「 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」としては、前記定義の「 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基が挙げられる。

20 該「 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」は、ハロゲン、アミノ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル)- $C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル)- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル
25 ル又は $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい。

該置換基の「ハロゲン」としては、前記定義のハロゲンと同様の基が挙げられる。

該置換基の「 $-CH_{3-a}F_a$ 」としては、前記定義の「 $-CH_{3-a}F_a$ 」と同様の基が挙げられる。

該置換基の「 $-O-C_{1-6}$ アルキル」としては、前記定義の「 $-O-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基が挙げられる。

該置換基の「 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」としては、前記「 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基が挙げられる。

- 5 該置換基の「 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $-$ と前記 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-N(Me)-C(O)O-tert$ ブチル等が挙げられる。

- 10 該置換基の「 $-NH-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-NH-$ と前記 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-NH-C(O)O$ メチル、 $-NH-C(O)O$ エチル、 $-NH-C(O)O$ イソプロピル、 $-NH-C(O)-$ プロピル等が挙げられる。

該置換基の「 $-N(R^{51})R^{52}$ 」としては、前記「 $-N(R^{51})R^{52}$ 」と同様の基が挙げられる。

- 15 該置換基の「 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-NH-C(O)-$ と前記定義の $-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-NH-C(O)-$ メチル、 $-NH-C(O)-$ エチル、 $-NH-C(O)-$ イソプロピル、 $-NH-C(O)-$ プロピル等が挙げられる。

- 20 該置換基の「 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $-C(O)-$ と前記定義の $-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-N$ (メチル) $-C(O)-$ メチル、 $-N$ (メチル) $-C(O)-$ エチル、 $-N$ (エチル) $-C(O)-$ イソプロピル、 $-N$ (メチル) $-C(O)-$ イソプロピル、 $-N$ (イソプロピル) $-C(O)-$ メチル等が挙げられる。

- 25 該置換基の「 $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-NH-$ と前記 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-NH-S(O)_2$ メチル、 $-NH-S(O)_2$ エチル、 $-NH-S(O)_2$ イソプロピル等が挙げられる。

C_{1-6} アルキル上に前記置換基を有していてもよい「 $-C(O)-C_{1-6}$ アル

キル」としては、具体的には、例えば、フルオロメチルカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニル、シアノメチルカルボニル、ヒドロキシメチルカルボニル、2-ヒドロキシエチルカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノメチルカルボニル、N-メチルアミノカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル等が挙げられる。

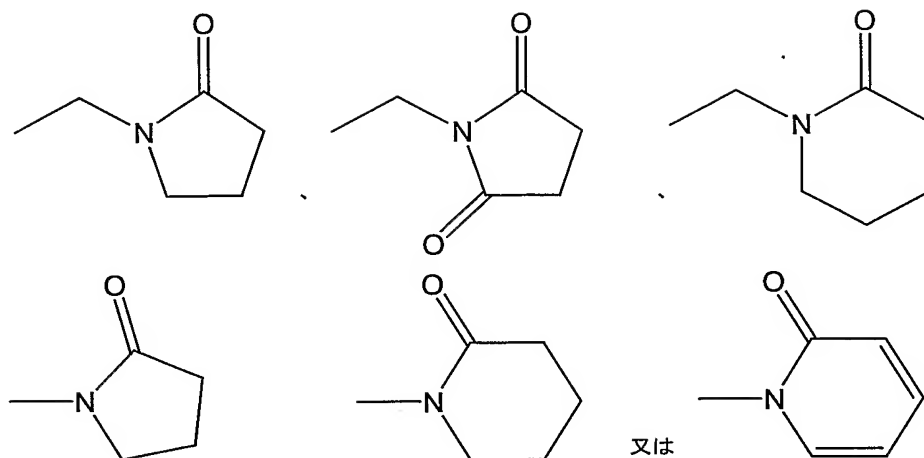
R^4 が示す「 $-C(S)-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-C(S)-$ と前記定義の「 $-C_{1-6}$ アルキル」とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-C(S)-$ メチル、 $-C(S)-$ エチル、 $-C(S)-$ イソプロピル、 $-C(S)-$ プロピル等が挙げられる。

10 R^4 が示す「 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」において、 R^{53} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを意味し、 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを意味するか、或いは、「 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」中の $-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ において、 $-N-C(O)-$ と R^{53} 及び R^{54} のアルキルが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該複素環は、
15 オキソで置換されていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）を意味する。

R^{53} が水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルであり、かつ、 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルである場合の「 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」としては、具体的には、例えば、 $-CH_2-NH-C(O)-$ メチル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ エチル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ イソプロピル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ プロピル、 $-CH_2-N(メチル)-C(O)-$ メチル、 $-CH_2-N(エチル)-C(O)-$ メチル、 $-NH-C(O)-$ メチル、 $-NH-C(O)-$ エチル、 $-NH-C(O)-$ イソプロピル、 $-NH-C(O)-$ プロピル、 $-N(メチル)-C(O)-$ メチル、 $-N(エチル)-C(O)-$ メチル等
20 が挙げられる。

$-N-C(O)-$ と R^{53} 及び R^{54} の C_{1-6} -アルキルが一緒になって4乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該複素環は、オキソで置換されていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）を形成する場合の「 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」としては、具体的には、例えば、式

(IV)



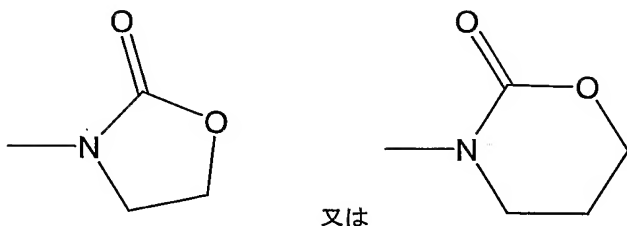
(IV)

で表される基等が挙げられる。

- 5 R^4 が示す「 $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ 」において、 R^{55} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを意味し、 R^{56} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを意味するか、或いは、「 $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ 」中の $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ において、 $-N-C(O)-O-$ と R^{55} 及び R^{56} のアルキルが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環を意味する。

- 10 R^{55} が水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルであり、かつ、 R^{56} は、 $-C_{1-6}$ アルキルである場合の「 $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ 」としては、具体的には、例えば、 $-NH-C(O)-O-$ メチル、 $-NH-C(O)-O-$ エチル、 $-NH-C(O)-O-$ イソプロピル、 $-NH-C(O)-O-$ プロピル、 $-N$ (メチル) $-C(O)-O-$ メチル、 $-N$ (エチル) $-C(O)-O-$ メチル等が挙げられる。

- 15 $-N-C(O)-O-$ と R^{55} 及び R^{56} の C_{1-6} -アルキルが一緒になって4乃至7員の含窒素脂肪族複素環を形成する場合の「 $-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」としては、具体的には、例えば、式(V)



(V)

で表される基等が挙げられる。

R^4 が示す「 $-C(O)-$ アリール」とは、カルボニルと前記定義のアリールとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

また、該「 $-C(O)-$ アリール」中のアリールは、前記定義のハロゲン原子で、1乃至3置換されていてもよい。

該置換基のハロゲンが、2又は3存在する場合には、これらは、同一又は異なっているもよい。

- 10 R^4 が示す「 $-C(O)-$ 芳香族複素環」とは、カルボニルと前記定義の5若しくは6員の単環の芳香族複素環又は9若しくは10員の双環の芳香族複素環とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、 $-C(O)-$ ピロリル、 $-C(O)-$ フリル、 $-C(O)-$ チエニル、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ ピラゾリル、 $-C(O)-$ イソキサゾリル、 $-C(O)-$ イソチアゾリル、 $-C(O)-$ イミダゾリル、 $-C(O)-$ オキサゾリル、 $-C(O)-$ チアゾリル、 $-C(O)-$ トリアゾリル、 $-C(O)-$ オキサジアゾリル、 $-C(O)-$ チアジアゾリル、 $-C(O)-$ テトラゾリル、 $-C(O)-$ ピリジル、 $-C(O)-$ ピラジニル、 $-C(O)-$ ピリミジニル、 $-C(O)-$ ピリダジニル等が挙げられる。
- 15
- 20 R^4 が示す「 $-C(O)-$ 芳香族複素環」とは、カルボニルと前記定義の4乃至7員の単環の脂肪族複素環とが結合した基を意味し、具体的には、具体的には、例えば、 $-C(O)-$ アゼチジニル、 $-C(O)-$ ピロリジニル、 $-C(O)-$ ピペリジノ、 $-C(O)-$ ピペリジニル、 $-C(O)-$ アゼパニル、 $-C(O)-$ ピペラジニル、 $-C(O)-$ モルホリノ、 $-C(O)-$ チオモルホリノ、 $-C(O)-$ ホモピペラジニル、 $-C(O)-$ イミダゾリジニ
- 25

ル、 $-C(O)-$ ピラゾリジニル等が挙げられる。

R^4 が示す「複素環」とは、 R^1 が示す「複素環」と同様の基が挙げられる。

また、該複素環は、 $-C_{1-6}$ -アルキル、ハロゲン又は $-O-C_{1-6}$ -アルキルで1乃至3置換されていてもよい。

- 5 該置換基が2又は3存在する場合には、これらは、同一又は異なっているもよい。

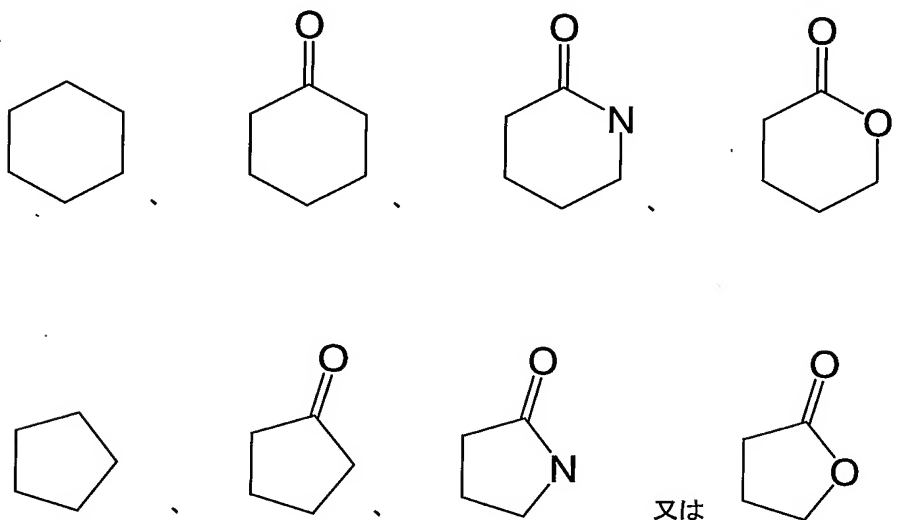
該置換基の $-C_{1-6}$ -アルキル、ハロゲン及び $-O-C_{1-6}$ -アルキルは、それぞれ、前記定義のものと同様の基が挙げられる。

- 10 R^4 が示す「ハロゲン」としては、前記定義の「ハロゲン」と同様の基が挙げられる。

R^4 が示す「フェニル」は、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい。

R^1 が置換基として R^4 を2又は3有している場合には、同一又は異なる2つの R^4 が一緒になって、4乃至6員環を形成していてもよく、具体的には、例えば、

- 15 式(VI)



(VI)

で表される基等が挙げられる。

$-X_5-$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、単結合又は $-O-C_{1-6}$ アルキルを示す。

—X₅—としては、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—又は単結合である場合が好ましい。

R¹—X₅—(該R¹は、1乃至3の前記のR⁴で置換されていてもよい。)としては、具体的には、例えば、フェニルスルファニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-シアノフェノキシ、3-シアノフェノキシ、4-シアノフェノキシ、2-シアノ-6-フルオロフェノキシ、2-カルバモイルフェノキシ、3-カルバモイルフェノキシ、4-カルバモイルフェノキシ、2-フルオロ-6-カルバモイルフェノキシ、2-メチルカルバモイルフェノキシ、3-メチルカルバモイルフェノキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシ、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-メトキシメチルフェノキシ、2-イソプロピルフェノキシ、3-イソプロピルフェノキシ、4-イソプロピルフェノキシ、2-メチルフェノキシ、3-メチルフェノキシ、4-メチルフェノキシ、2-エチルフェノキシ、3-エチルフェノキシ、4-エチルフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、3-アセチルフェノキシ、4-アセチルフェノキシ、2-メタンスルホニルフェノキシ、3-メタンスルホニルフェノキシ、3-クロロ-4-メタンスルホニルフェノキシ、4-メタンスルホニルフェノキシ、2-エタンスルホニルフェノキシ、3-エタンスルホニルフェノキシ、4-エタンスルホニルフェノキシ、2-メトキシカルボニルフェノキシ、3-メトキシカルボニルフェノキシ、4-メトキシカルボニルフェノキシ、2-エトキシカルボニルフェノキシ、3-エトキシカルボニルフェノキシ、4-エトキシカルボニルフェノキシ、2-ヒドロキシフェノキシ、3-ヒドロキシフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、2-ヒドロキシメチルフェノキシ、3-ヒドロキシメチルフェノキシ、4-ヒドロキシメチルフェノキシ、2-ヒドロキシエチルフェノキシ、3-ヒドロキシエチルフェノキシ、4-ヒドロキシエチルフェノキシ、2-ホルミルフェノキシ、3-ホルミルフェノキシ、4-ホルミルフェノキシ、2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ、3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ、4-(1-ヒドロキシエチル)

- フェノキシ、2, 3-ジフルオロフェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、
 2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2-フルオ
 ロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-ジ
 フルオロメトキシフェノキシ、3-ジフルオロメトキシフェノキシ、4-ジフ
 5 フルオロメトキシフェノキシ、2-トリフルオロメトキシフェノキシ、3-トリ
 フルオロメトキシフェノキシ、4-トリフルオロメトキシフェノキシ、2-
 (1H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ、3- (1H-テトラゾール-
 5-イル) フェノキシ、4- (1H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ、
 4- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ、2- (オキ
 10 サジアゾール-3-イル) フェノキシ、3- (オキサジアゾール-3-イル)
 フェノキシ、4- (オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ、2- (5-メ
 チルオキサジアゾール-3-イル) フェノキシ、3- (5-メチルオキサジア
 ザール-3-イル) フェノキシ、4- (5-メチルオキサジアゾール-3-イ
 ル) フェノキシ、2-メトキシフェニルスルファニル、3-メトキシフェニル
 15 スルファニル、4-メトキシフェニルスルファニル、2-メトキシフェニルメ
 チルスルファニル、3-メトキシフェニルメチルスルファニル、4-メトキシ
 フェニルメチルスルファニル 2- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ、3- (5-オキソ-4, 5-
 ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ、4-
 20 (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イ
 ル) フェノキシ、2- (N-ヒドロキシアミジノ) フェノキシ、3- (N-ヒ
 ドロキシアミジノ) フェノキシ、4- (N-ヒドロキシアミジノ) フェノキシ、
 2'-フルオロビフェニル-4-イルオキシ、ピリジン-2-イルスルファニ
 ル、ピリジン-3-イルスルファニル、ピリジン-4-イルスルファニル、ピ
 25 リジン-4-イルスルホニルアミノピリジン-2-イルオキシ、ピリジン-
 2-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-4-イルオキシ、
 2-メトキシピリジン-3-イルオキシ、2-メトキシピリジン-4-イルオ
 キシ、6-メトキシピリジン-3-イルオキシ、6-メトキシピリジン-2-
 イルオキシ、3-メトキシピリジン-2-イルオキシ、4-メトキシピリジ

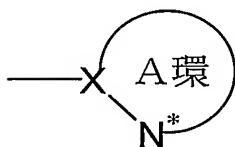
- ン-2-イルオキシ、5-メトキシピリジン-2-イルオキシ、6-メトキシ
 メチルピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イ
 ルオキシ、4-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ、6-メチルピ
 リジン-2-イルスルファニル、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル、
 5 4-メチルピリジン-2-イルスルファニル、3-メチルピリジン-2-イル
 スルファニル、4-シアノーピリジン-3-イルオキシ、6-シアノーピリジ
 ン-3-イルオキシ、4-ジメチルカルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ、
 6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ、6-エタンスルホニル-
 ピリジン-3-イルオキシ、4-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキ
 10 シ、2-シアノーピリジン-3-イルオキシ、2-ジメチルカルバモイル-ピ
 リジン-3-イルオキシ、2-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ、
 2-メチルピリジン-3-イルスルファニル、2-クロロピリジン-3-イル
 オキシ、6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルオキシ、2-オキソ-2
 H-[1, 3']ピリジン-6'-イルオキシ、4-メチルピリジン-3-
 15 イルスルファニル、5-メチルピリジン-3-イルスルファニル、6-メチル
 ピリジン-3-イルスルファニル、2-メチルピリジン-4-イルスルファニ
 ル、3-メチルピリジン-4-イルスルファニル、4-メチルピリジン-3-
 イルスルホニル、5-メチルピリジン-3-イルスルホニル、6-メチルピリ
 ジン-3-イルスルホニル、2-メチルピリジン-3-イルスルホニル、3-
 20 メチルピリジン-2-イルスルホニル、4-メチルピリジン-2-イルスルホ
 ニル、5-メチルピリジン-2-イルスルホニル、6-メチルピリジン-2-
 イルスルホニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ、
 1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ、1-
 エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ、5-ブロ
 25 モピリジン-2-イルオキシ、6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジア
 ザール-3-イル-ピリジン)-3-イルオキシ、6-([1, 2, 4]オキ
 サジアザール-3-イル-ピリジン)-3-イルオキシ、1H-イミダゾ
 ル-2-イルスルファニル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスル
 ファニル、4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル、4-

- メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル、6-
(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イルオキシ、
5- (2-オキソ-オキサジアゾリジン-3-イル) ピリジン-2-イルオキシ、
6-ピラジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ、1-アセチルピロ
5 リジン-2-イル、2-アセチルピロリジン-1-イル、1-アセチル-3-
フルオロ-ピロリジン-2-イル、1-アセチル-5-メチル-ピロリジン-
2-イル、1-アセチルピペリジン-2-イル、1-エチルカルボニル-ピロ
リジン-2-イル、2-エチルカルボニルピロリジン-1-イル、1-エチル
カルボニル-ピペリジン-2-イル、1-n-プロピルカルボニル-ピロリジ
10 ン-2-イル、2-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル、1-
n-プロピルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリ
ジン-2-イル、2-イソプロピル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピ
ル-ピペリジン-2-イル、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-
2-イル、2-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ヒ
15 ドロキシエチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-ヒドロキシメチルカ
ルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリ
ジン-1-イル、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、
1-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-メトキシメチル
カルボニル-ピロリジン-1-イル、1-メトキシメチルカルボニル-ピペリ
20 ジン-2-イル、1-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、
2-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-エトキシメチル
カルボニル-ピペリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、2-
メチルピロリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-エチル
ピロリジン-2-イル、2-エチルピロリジン-1-イル、1-エチルピペリ
25 ジン-2-イル、1-フェニルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-フェ
ニルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-フェニルカルボニル-ピペリジ
ン-2-イル、1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-フェ
ネチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-フェネチルカルボニル-ピペ
リジン-2-イル、1-ベンジルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ベ

- ンジルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ベンジルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-シクロペンチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピロリジン-2-イル、2-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピロリジン-1-イル、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)-ピペリジン-2-イル、1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル、2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-メタンスルホニル-ピペリジン-2-イル、1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル、2-エタンスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-エタンスルホニル-ピペリジン-2-イル、1-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-2-イル、2-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピルスルホニル-ピペリジン-2-イル、1-カルバモイル-ピロリジン-2-イル、2-カルバモイル-ピロリジン-1-イル、1-カルバモイル-ピペリジン-2-イル、1-カルバモイルメチル-ピロリジン-2-イル、2-カルバモイルメチル-ピロリジン-1-イル、1-カルバモイルメチル-ピペリジン-2-イル、1-カルバモイルエチル-ピロリジン-2-イル、2-カルバモイルエチル-ピロリジン-1-イル、1-カルバモイルエチル-ピペリジン-2-イル、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-2-イル、2-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-1-イル、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)-ピペリジン-2-イル、1-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル、2-(ピリミジニル-2-イル)

- ピロリジン-1-イル、1-(ピリミジニル-2-イル) ピペリジン-2-イル、1-(ピラジニル-2-イル) ピロリジン-2-イル、2-(ピラジニル-2-イル) ピロリジン-1-イル、1-(ピラジニル-2-イル) ピペリジン-2-イル、1-(ピリジル-2-イル) ピロリジン-2-イル、2-
 5 (ピリジル-2-イル) ピロリジン-1-イル、1-(ピリジル-2-イル) ピペリジン-2-イル、1-(ピリジル-3-イル) ピロリジン-2-イル、2-(ピリジル-3-イル) ピロリジン-1-イル、1-(ピリジル-3-イル) ピペリジン-2-イル、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、
 10 1-トリフルオロメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-2-イル、2-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-1-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-2-イル、1-(2-メチルアミノアセチル) ピロリジン-2-イル、2-(2-メチルアミノアセチル) ピロリジン-1-イル、1-(2-メチルアミノアセチル)
 15 ピペリジン-2-イル、1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピロリジン-2-イル、2-(2-ジメチルアミノアセチル) ピロリジン-1-イル、1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-2-イル、1-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル、2-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル、1-n-プロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル、
 20 1-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル、2-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル等が挙げられる。

A環は、式(I I)



(II)

- 25 で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい(式I I中のN*で表される窒素原子は

除く)、5乃至6員の含窒素芳香族複素環を示すか、或いは該5乃至6員の芳香族複素環とフェニル又はピリジルとが縮合した基を意味する。

Xは、炭素原子又は窒素原子を示す。

- 5 5乃至6員の含窒素芳香族複素環である場合のA環としては、より具体的には、例えば、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリミジニル等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル、チア
- 10 イソキサゾリル又はピラゾリルがより好ましい。

5乃至6員の含窒素芳香環とフェニル又はピリジルとが縮合した双環である場合のA環としては、より具体的には、例えば、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピリドチアゾリル又はベンゾチアゾリルが挙げられる。

- 15 A環としては、5乃至6員の含窒素芳香族複素環が好ましい。

また、該A環は、前記記載の R^3 で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよく、A環上の置換基が2存在する場合には、これらは同一又は異なっている。

- 20 R^3 としては、具体的には、例えば、メチル、エトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、メトキシメチル、アミノメチル、シアノ、アセチル、フッ素、塩素、臭素又はジフルオロメチル等が挙げられる。

- 25 以上より、A環（該A環は、 R^3 で1乃至3置換されていてもよい）としては、より具体的には、例えば、3H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-2-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル、[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、[1, 2, 5] チアジアゾール-3-イル、ピロール-2-イル、イソチア

- ザール-3-イル、イソキサザール-3-イル、4-メチル-チアザール-
 2-イル、4-ヒドロキシメチル-チアザール-2-イル、4-メトキシカル
 ボニル-チアザール-2-イル、4-メトキシメチル-チアザール-2-イル、
 4-アミノメチル-チアザール-2-イル、4-シアノ-チアザール-2-イ
 5 ル、4-シアノ-チアザール-2-イル、4-フルオロ-チアザール-2-イ
 ル、イミダザール-2-イル、4-メチル-イミダザール-2-イル、4-メ
 トキシカルボニル-イミダザール-2-イル、イソチアザール-3-イル、
 4-ヒドロキシメチル-イソチアザール-3-イル、[1, 3, 4]チアジア
 ザール-2-イル、5-アセチル-[1, 3, 4]チアジアザール-2-イル、
 10 [1, 2, 4]トリアザール-2-イル、5-ヒドロキシメチル-[1, 2,
 4]トリアザール-3-イル、4-メチル-ピリジン-2-イル、4-メトキ
 シメチル-イミダザール-2-イル、4-アセチル-イミダザール-2-イル、
 5-ヒドロキシメチル-イミダザール-2-イル、5-メチル-[1, 3,
 4]チアジアザール-2-イル、5-フルオロ-[1, 3, 4]チアジアザー
 15 ル-2-イル、5-メチル-[1, 2, 4]トリアザール-2-イル、5-ア
 セチル-[1, 2, 4]トリアザール-3-イル、4-メトキシメチル-イソ
 キサザール-2-イル、5-メチル-イソキサザール-3-イル、5-ヒドロ
 キシメチル-イソキサザール-3-イル、1-オキシ-ピラジン-2-イル、
 1-オキシ-ピリジン-2-イル、5-メトキシメチル-イソキサザール-
 20 3-イル、5-メチルカルボニル-イソキサザール-3-イル、5-クロロ-
 イソキサザール-3-イル、5-アミノメチル-イソキサザール-3-イル、
 4-メチル-1H-ピラザール-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジ
 ン-4-イル、ピリダジン-3-イル、6-メチル-ピリダジン-3-イル、
 2-メチル-チアザール-4-イル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-
 25 イル、3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾリル-5-イル、1-メチル-
 1H-ピラザール-3-イル等が挙げられる。

R^2 は、ヒドロキシ、ホルミル、 $-\text{CH}_3\text{-}_a\text{F}_a$ 、 $-\text{OCH}_3\text{-}_a\text{F}_a$ 、アミノ、
 CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ を意味する。

該 R^2 としては、ヒドロキシ、ホルミル、 $-\text{CH}_3\text{-}_a\text{F}_a$ (好ましくはトリフル

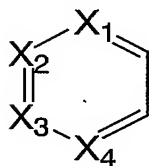
オロメチル)、 $-\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 CN^- 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ が好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、 $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ (好ましくはトリフルオロメチル)、 $-\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$ (好ましくは、トリフルオロメトキシ)、アミノ、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 CN 又は $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ がより好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、ハロゲン (好ましくは、フルオロ及びクロロ)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル又は $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ がさらに好ましい。

q は、0 乃至 2 の整数を示す。

q が 2 である場合には、 R^2 は同一又は異なってもよい。

- 10 ただし、式 (I-0) で表される化合物のうち、 X_5 の一方が、酸素原子又は硫黄原子であり、 X_5 の他方が単結合であるか、或いは、 X_5 が共に単結合であり、かつ、 R^1 がアリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 4 有する 4 乃至 10 員の単環の若しくは双環の複素環 (該 R^1 は、それぞれ独立して、1 乃至 3 の R^1 で置換されていてもよく、また、該複素環が、脂肪族複素環である場合には、二重結合を 1 又は 2 有していてもよい) である場合の化合物は、本発明に係る化合物から除かれる。
- 15

次に、前記式 (I) 中の部分構造である式 (VII)

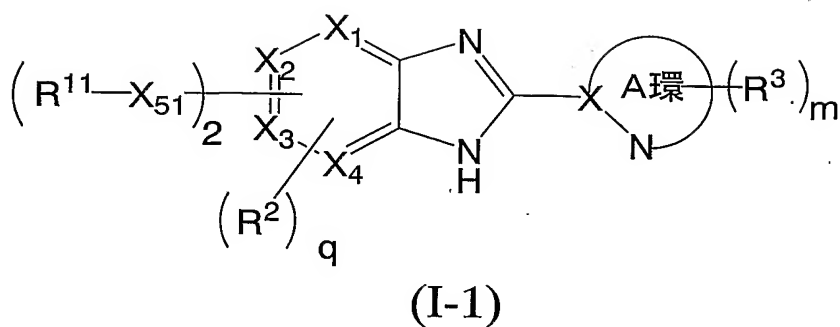


(VII)

で表される基について説明する。

- 20 上記式 (VII) 中の X_1 乃至 X_4 は、炭素原子又は窒素原子であり、かつ、 X_1 乃至 X_4 のうち、少なくとも 2 つは、炭素原子を意味する。
- 上記式 (VII) 中の X_1 乃至 X_4 の全てが炭素原子である場合がより好ましい。

- また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、式 (I-0) で表される化合物が、式 (I-1)
- 25



〔式中、 R^{11} は、1乃至3の R^4 で置換されてもよいフェニル、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）を示し、かつ、 X_{51} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、他の記号は前記に同じ〕で表される場合が挙げられる。

R^{11} が示す「1乃至3の R^4 で置換されてもよいフェニル」とは、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよいフェニルを示す。

10 R^{11} が示す「窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環」とは、前記 R^1 の5又は6員の単環の芳香族複素環のうち、ヘテロ環構成原子として、少なくとも1つ環内に窒素原子を有する基を意味し、具体的には、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、

15 テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

式(I-1)中の X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、前記式(I-0)と同様の基を意味し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 が全て炭素原子であることが好ましい。

20 式(I-1)中の R^4 は、前記式(I-0)中の R^4 と同様の基を意味する。

X_{51} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、これらのうち、 $-O-$ 又は $-S-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

式(I-1)は、 $-X_{51}-R^{11}$ で表される基を2有するが、これらは同一又は異なってもよい。

式 (I-1) における $R^{11}-X_{51}-$ (R^{11} は、 R^4 で 1 乃至 3 置換されていてもよい) としては、具体的には、例えば、フェニルスルファニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、2-シアノフェノキシ、3-シアノフェノキシ、4-シアノフェノキシ、2-カルバモイルフェノキシ、3-カルバモイルフェノキシ、
 5 4-カルバモイルフェノキシ、2-メチルカルバモイルフェノキシ、3-メチルカルバモイルフェノキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシ、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、2-メトキシフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、2-イソプロピルフェノキシ、3-イソプロピルフェノキシ、4-イソプロピルフェノキシ、2-メチルフェノキシ、3-メチルフェノキシ、4-メチルフェノキシ、2-エチルフェノキシ、3-エチルフェノキシ、4-エチルフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、
 15 3-アセチルフェノキシ、4-アセチルフェノキシ、2-メタンスルホニルフェノキシ、3-メタンスルホニルフェノキシ、4-メタンスルホニルフェノキシ、2-メトキシカルボニルフェノキシ、3-メトキシカルボニルフェノキシ、4-メトキシカルボニルフェノキシ、2-エトキシカルボニルフェノキシ、3-エトキシカルボニルフェノキシ、4-エトキシカルボニルフェノキシ、
 20 2-ヒドロキシフェノキシ、3-ヒドロキシフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、2-ヒドロキシメチルフェノキシ、3-ヒドロキシメチルフェノキシ、4-ヒドロキシメチルフェノキシ、2-ヒドロキシエチルフェノキシ、3-ヒドロキシエチルフェノキシ、4-ヒドロキシエチルフェノキシ、2-ホルミルフェノキシ、3-ホルミルフェノキシ、4-ホルミルフェノキシ、2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ、3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ、
 25 4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 3-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-フルオロ-6-カルバモイルフェノキシ、2-

- ジフルオロメトキシフェノキシ、3-ジフルオロメトキシフェノキシ、4-ジフルオロメトキシフェノキシ、2-トリフルオロメトキシフェノキシ、3-トリフルオロメトキシフェノキシ、4-トリフルオロメトキシフェノキシ、2-シアノー6-フルオロフェノキシ、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、3-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、3-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、4-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-メトキシフェニルスルファニル、3-メトキシフェニルスルファニル、4-メトキシフェニルスルファニル、2-メトキシフェニルメチルスルファニル、3-メトキシフェニルメチルスルファニル、4-メトキシフェニルメチルスルファニル、2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、3-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ、3-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ、4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ、ピリジン-2-イルスルファニル、ピリジン-3-イルスルファニル、ピリジン-4-イルスルファニル、ピリジン-2-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-4-イルオキシ、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ、2-メトキシピリジン-4-イルオキシ、6-メトキシピリジン-3-イルオキシ、6-メトキシピリジン-2-イルオキシ、3-メトキシピリジン-2-イルオキシ、4-メトキシピリジン-2-イルオキシ、5-メトキシピリジン-2-イルオキシ、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ、6-メチルピリジン-2-イルスルファニル、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル、4-メチルピリジン-2-イルスルファニル、3-メチルピリジン-2-イルスルファニル、4-シアノーピリジン-3-イルオキシ、4-

ジメチルカルバモイルーピリジンー3-イルオキシ、4-メタンスルホニルー
ピリジンー3-イルオキシ、2-シアノーピリジンー3-イルオキシ、2-ジ
メチルカルバモイルーピリジンー3-イルオキシ、2-メタンスルホニルーピ
リジンー3-イルオキシ、2-メチルピリジンー3-イルスルファニル、4-
5 メチルピリジンー3-イルスルファニル、5-メチルピリジンー3-イルスル
ファニル、6-メチルピリジンー3-イルスルファニル、2-メチルピリジ
ンー4-イルスルファニル、3-メチルピリジンー4-イルスルファニル、
4-メチルピリジンー3-イルスルホニル、5-メチルピリジンー3-イルス
ルホニル、6-メチルピリジンー3-イルスルホニル、2-メチルピリジンー
10 3-イルスルホニル、3-メチルピリジンー2-イルスルホニル、4-メチル
ピリジンー2-イルスルホニル、5-メチルピリジンー2-イルスルホニル、
6-メチルピリジンー2-イルスルホニル、2-オキソー1, 2-ジヒドロピリ
ジンー3-イルオキシ、1-メチルー2-オキソー1, 2-ジヒドロピリジ
ンー3-イルオキシ、1-エチルー2-オキソー1, 2-ジヒドロピリジンー
15 3-イルオキシ、1H-イミダゾールー2-イルスルファニル、1-メチルー
1H-イミダゾールー2-イルスルファニル、4H-[1, 2, 4] トリア
ゾールー3-イルスルファニル又は4-メチルー4H-[1, 2, 4] トリア
ゾールー3-イルスルファニル等が挙げられる。

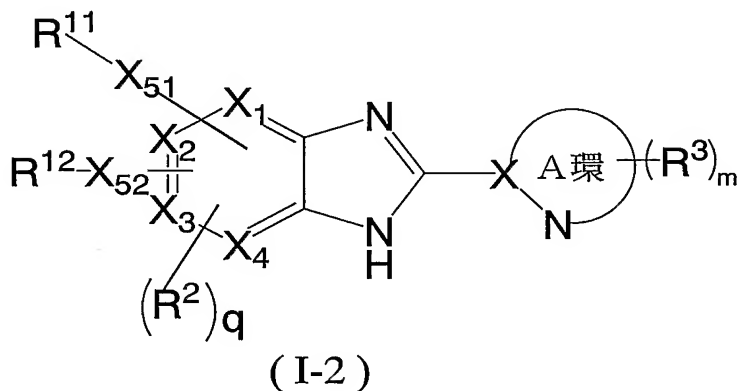
本発明に係る化合物の好ましい態様としては、前記式(I-1)中の R^{11} が
20 共に、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい、フェニルである場合が挙げ
られる。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、前記式(I-1)中の
 R^{11} が共に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテ
ロ原子を環内に1乃至4有する5又は6員の単環の含窒素芳香族複素環(該含
25 窒素複素芳香環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)である場合が
挙げられる。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、前記式(I-1)中の
 R^{11} の一方が、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよいフェニルであり、か
つ、 R^{11} の他方が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択され

るヘテロ原子を環内に1乃至4有する5又は6員の単環の含窒素芳香族複素環
(該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)である
場合が挙げられる。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、式(I-0)で表され
る化合物が、式(I-2)



[式中、 R^{12} は、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より
選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有していてもよい5乃至7員の含窒素
複素環 (該 R^{12} は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよく、また、該 R^{12}
が脂肪族複素環である場合には、環内に二重結合を1又は2有していてもよい)
を示し、 X_{52} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合であり、他の記号は前記に同じ]である場合が挙げられる。

R^{12} が示す「複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、
他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択
されるヘテロ原子を環内に1乃至4有していてもよい4乃至7員の含窒素複素
環」とは、前記 R^1 の4乃至7員の単環の複素環であって、かつ、複素環内に少
なくとも1つ窒素原子を有する基を意味し、具体的には、例えば、アゼチジニ
ル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリノ、
チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピ
ロリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキ
サゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、
テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル又はピリダジニル等が挙

げられる。

R^{12} は、1乃至3の前記 R^4 を置換基として有していてもよい。

R^{12} が置換基として、 R^4 を2又は3有している場合には、これらは同一又は異なっているもよい。

- 5 R^{12} の置換基としては、前記 R^4 のうち、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル又はフェニルで置換されていてもよい）、 $-C(O)-$ フェニル、 $-C(O)-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、芳香族複素環、 $-S(O)_2-N$
- 10 $(R^{51})R^{52}$ 、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルが好ましい。

- R^{12} の置換基としては、具体的には、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、ヒドロキシメチルカルボニル、メトキシメチルカルボニル、エトキシメチルカルボニル、メチル、エチル、フェニルカルボニル、フェネチルカルボニル、ベン
- 15 ジルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、メチルアミノメチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、1-メチル-3-オキソブチルカルボニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、カルバモイル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ピロリジン-2-カルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、
- 20 トリフルオロメチルカルボニル、2-ヒドロキシアセチル、2-メチルアミノアセチル、2-ジメチルアミノアセチル、2-エチルアミノアセチル、n-プロピルアミノアセチル、イソプロピルアミノアセチル、オキソ、メチル、エチル、イソプロピル等が挙げられる。

- 式(I-2)中の X_{51} は、前記 X_{51} のうち、 $-O-$ 又は $-S-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。
- 25

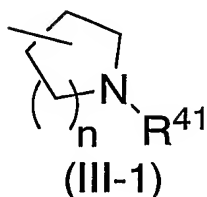
式(I-2)中の X_{52} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合を示す。

R^{12} が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択さ

れるヘテロ原子を1乃至2有していてもよい4乃至7員の飽和の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい）である場合には、 $X_{5,2}$ としては、単結合である場合が好ましい。

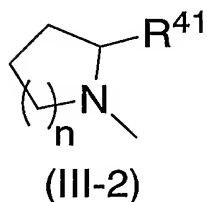
5 $R^{1,2}$ が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該5乃至7員の複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい）である場合には、 $X_{5,2}$ としては—O—、—S—、—S(O)—又は—S(O)₂—が好ましく、—O—がより好ま
10 しい。

$R^{1,2}$ が示す「複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよい4乃至7員の飽和の含窒素脂肪族複素環」としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピ
15 ペリジノ、ピペリジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル等が挙げられ、これらのうち、アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニルが好ましく、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルが好ましく、式（III-1）



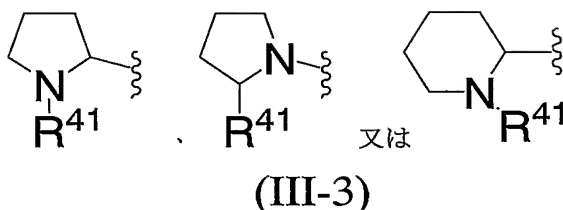
20

又は式（III-2）



〔式中、 n は、1乃至3の整数を示し、 $R^{4,1}$ は、前記 R^4 と同じ〕で表される基

がより好ましく、式 (I I I - 3)



[式中、 R^4 は前記定義と同様の基を示し、式 (V I I I)



(VIII)

5 は、 X_{53} との結合部位を示す] で表される基がさらに好ましい。

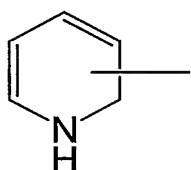
R^{12} が示す「複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよい4乃至7員の飽和の含窒素脂肪族複素環(該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)」としては、具体的には、例えば、1-アセチルピロリジン-2-イル、2-アセチルピロリジン-1-イル、1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル、1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル、1-アセチルピペリジン-2-イル、1-エチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-エチルカルボニルピロリジン-1-イル、1-エチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル、1-n-プロピルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-2-イル、2-イソプロピル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピル-ピペリジン-2-イル、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-メトキシメチルカルボニル-ピロ

- リジン-1-イル、1-メトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、
1-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-エトキシメチル
カルボニル-ピロリジン-1-イル、1-エトキシメチルカルボニル-ピペリ
ジン-2-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、2-メチルピロリジン-
5 1-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-エチルピロリジン-2-イ
ル、2-エチルピロリジン-1-イル、1-エチルピペリジン-2-イル、
1-フェニルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-フェニルカルボニル-
ピロリジン-1-イル、1-フェニルカルボニル-ピペリジン-2-イル、
1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-フェネチルカルボニ
10 ル-ピロリジン-1-イル、1-フェネチルカルボニル-ピペリジン-2-イ
ル、1-ベンジルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ベンジルカルボニ
ル-ピロリジン-1-イル、1-ベンジルカルボニル-ピペリジン-2-イル、
1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-ジメチル
アミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-ジメチルアミノメチル
15 カルボニル-ピペリジン-2-イル、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピ
ロリジン-2-イル、2-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-
イル、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-シク
ロヘキシルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-シクロヘキシルカルボニ
ル-ピロリジン-1-イル、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-
20 2-イル、1-シクロペンチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-シク
ロペンチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-シクロペンチルカルボニ
ル-ピペリジン-2-イル、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニ
ル)-ピロリジン-2-イル、2-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニ
ル)-ピロリジン-1-イル、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニ
25 ル)-ピペリジン-2-イル、1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル、
2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-メタンスルホニル-ピペ
リジン-2-イル、1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル、2-エタ
ンスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-エタンスルホニル-ピペリジン-
2-イル、1-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-2-イル、2-イソブ

- ロピルスルホニル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピルスルホニル-ピ
ペリジン-2-イル、1-カルバモイル-ピロリジン-2-イル、2-カルバ
モイル-ピロリジン-1-イル、1-カルバモイル-ピペリジン-2-イル、
1-カルバモイルメチル-ピロリジン-2-イル、2-カルバモイルメチル-
5 ピロリジン-1-イル、1-カルバモイルメチル-ピペリジン-2-イル、
1-カルバモイルエチル-ピロリジン-2-イル、2-カルバモイルエチル-
ピロリジン-1-イル、1-カルバモイルエチル-ピペリジン-2-イル、
1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-2-イル、2-(ピロ
リジン-2-イルカルボニル)ピロリジン-1-イル、1-(ピロリジン-
10 2-イルカルボニル)-ピペリジン-2-イル、1-(ピリミジニル-2-イ
ル)ピロリジン-2-イル、2-(ピリミジニル-2-イル)ピロリジン-
1-イル、1-(ピリミジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル、1-(ピ
ラジニル-2-イル)ピロリジン-2-イル、2-(ピラジニル-2-イル)
ピロリジン-1-イル、1-(ピラジニル-2-イル)ピペリジン-2-イル、
15 1-(ピリジル-2-イル)ピロリジン-2-イル、2-(ピリジル-2-イ
ル)ピロリジン-1-イル、1-(ピリジル-2-イル)ピペリジン-2-イ
ル、1-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-2-イル、2-(ピリジル-
3-イル)ピロリジン-1-イル、1-(ピリジル-3-イル)ピペリジン-
2-イル、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル、2-
20 トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル、1-トリフルオロメ
チルカルボニル-ピペリジン-2-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピ
ロリジン-2-イル、2-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル、
1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-2-イル、1-(2-メチルア
ミノアセチル)ピロリジン-2-イル、2-(2-メチルアミノアセチル)ピ
25 ロリジン-1-イル、1-(2-メチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イ
ル、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル、2-(2-
ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル、1-(2-ジメチルアミノ
アセチル)ピペリジン-2-イル、1-n-プロピルアミノアセチル-ピロリ
ジン-2-イル、2-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル、

1-n-プロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル、1-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル、2-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル、1-イソプロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル等が挙げられる。

- 5 R^{12} が示す「複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環」としては、具体的には、例えば、式 (IX)



10 (IX)

で表される基等が挙げられる。

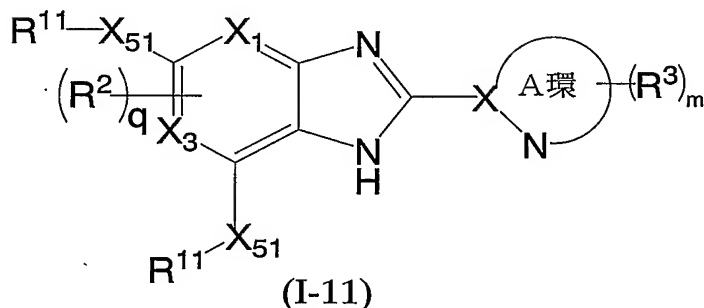
- R^{12} が示す「複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環(該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)」として、具体的には、例えば、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル、1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル、1-プロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル等が挙げられる。
- 15
- 20

また、式 (I-2) における $R^{11}-X_{51}-$ (R^{11} は、前記 R^4 で1乃至3置換されていてもよい) としては、前記式 (I-1) におけるものと同様の基が挙げられ、これらのうち、具体的には、例えば、5-ブロモピリジン-2-イルオキシ、6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ、2-クロロピリジン-3-イルオキシ、4-ヒドロキシメトキシメチル-フェノキシ、4-メタンスルホニル-フェノキシ、6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオ

25

キシ、6-シアノピリジン-3-イルオキシ、6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルオキシ、4-メトキシメチル-フェノキシ、4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)フェノキシ、6-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ、2'-フル
 5 オロビフェニル-4-イルオキシ、6-([1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ、6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-3-イルオキシ、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、6-メトキシメチル-ピリジン-3-イルオキシ、2-オキソ-2H-[1, 3']ビピリジン-6'-イルオキシ、
 10 5-(2-オキソ-オキサゾリジノン-3-イル)ピリジン-2-イルオキシ、6-メチルピリジン-3-イルオキシ、6-ピラジン-2-イルピリジン-3-イルオキシ、4-アセチルフェノキシ等が好ましい。

本発明に係る化合物の好ましい態様としては、例えば、前記式(I-1)で表される化合物が、式(I-11)



[式中、各記号は前記に同じ]で表される場合が挙げられる。

式(I-11)中の R^{11} (該 R^{11} は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)は、前記式(I-1)中の R^{11} と同様の基が挙げられる。

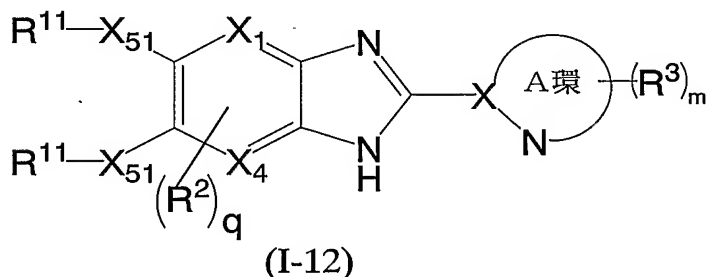
式(I-11)中の X_{51} としては、-O-又は-S-が好ましく、-O-が
 20 より好ましい。

式(I-11)中の X_1 及び X_3 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示すが、 X_1 及び X_3 が共に、炭素原子である場合が好ましい。

式(I-11)における $R^{11}-X_{51}-$ (該 R^{11} は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい)としては、具体的には、例えば、メタンスルホニルフェ

ノキシ、3-メタンスルホニルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、3-メ
トキシフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、3-アセチルフェノキシ、2-
カルバモイルフェノキシ、3-カルバモイルフェノキシ、フェノキシ、2-シ
アノー6-フルオロフェノキシ、2-メチルフェノキシ、3-メチルフェノキ
5 シ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、2, 3-ジフルオロ
フェノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、
2, 6-ジフルオロフェノキシ、ピリジン-2-イルオキシ、ピリジン-3-
イルオキシ、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロメトキ
シピリジン-3-イルオキシ等が挙げられ、これらのうち、2-メタンスルホ
10 ニルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、2-カ
ルバモイルフェノキシ、フェノキシ、2-シアノー6-フルオロフェノキシ、
2-メチルフェノキシ、2-フルオロフェノキシ、2, 3-ジフルオロフェノ
キシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、ピリジン-3-イルオキシ、2-メト
キシピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イル
15 オキシ等が好ましい。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、例えば、前記式 (I-1)
1) で表される化合物が、式 (I-12)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される場合が挙げられる。

20 式 (I-12) 中の R^{11} (該 R^{11} は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい) は、前記式 (I-1) 中の R^{11} と同様の基が挙げられる。

式 (I-12) 中の X_{51} としては、-O-又は-S-が好ましく、-O-がより好ましい。

式 (I-12) 中の X_1 及び X_3 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示すが、 X_1 及び X_3 が共に、炭素原子である場合が好ましい。

25

式 (I-12) 中の $R^{11}-X_{51}-$ (該 R^{11} は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい) としては、具体的には、例えば、2-カルバモイルフェノキシ、3-カルバモイルフェノキシ、4-カルバモイルフェノキシ、2-シアノフェノキシ、3-シアノフェノキシ、4-シアノフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、2-メタン
 5 スルホニルフェノキシ、3-メタンズルホニルフェノキシ、4-メタンズルホニルフェノキシ、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ、ピリジン-2-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、
 10 シ、ピリジン-4-イルオキシ、2-メチルカルバモイルフェノキシ、3-メチルカルバモイルフェノキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシ、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-メトキシカルボニルフェノキシ、3-メトキシカルボニルフェノキシ、
 15 シ、4-メトキシカルボニルフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、3-アセチルフェノキシ、4-アセチルフェノキシ、2-エトキシカルボニルフェノキシ、3-エトキシカルボニルフェノキシ、4-エトキシカルボニルフェノキシ、2-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、3-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、4-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、2-ヒドロキシメチル
 20 ルフェノキシ、3-ヒドロキシメチルフェノキシ、4-ヒドロキシメチルフェノキシ、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、2-シアノーピリジン-3-イルオキシ、4-シアノーピリジン-3-イルオキシ、2-カルバモイル-ピリジン-3-イル、
 25 2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェ

ノキシ、2-ホルミルフェノキシ、3-ホルミルフェノキシ、4-ホルミルフェノキシ等が挙げられる。

これらのうち、例えば、 $R^{11}-X_{51}-$ の一方が、2-カルバモイルフェノキシ、4-カルバモイルフェノキシ、2-シアノフェノキシ、4-シアノフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、2-メタンスルホニルフェノキシ、4-メタンスルホニルフェノキシ、ピリジン-2-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-4-イルオキシ、2-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、4-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ、2-カルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ、4-カルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ、5-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ、4-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ、5-カルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ、4-カルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ、2-メチルカルバモイルフェノキシオキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシオキシ、2-ジメチルカルバモイルフェノキシオキシ、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-メトキシカルボニルフェノキシ、4-メトキシカルボニルフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、4-アセチルフェノキシ、2-エトキシカルボニルフェノキシ、4-エトキシカルボニルフェノキシ、2-N-ヒドロキシアミジノフェノキシ、4-N-ヒドロキシアミジノフェノキシ、2-ヒドロキシメチルフェノキシ、4-ヒドロキシメチルフェノキシ、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ、2-ホルミルフェノキシ、4-ホルミルフェノキシ等が好ましく、2-カルバモイルフェノキシ、2-シアノフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、2-メタンスルホニルフェノキシ、ピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、2-メチルカルバモイルフェノキシ、2-ジメチルカルバモイルフェノ

キシ、2-（オキサジアゾール-3-イル）フェノキシ、2-メトキシカルボ
 ニルフェノキシ、2-アセチルフェノキシ、2-エトキシカルボニルフェノキ
 シ、2-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、2-シアノーピリジン-3-
 イルオキシ、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、2-カル
 5 バモイル-ピリジン-3-イルオキシ、2-ヒドロキシメチル-フェノキシ、
 2-（2H-テトラゾール-5-イル）フェノキシ、2-ジフルオロメトキシ
 シ-ピリジン-3-イルオキシ、2-（5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1,
 2, 4] オキサジアゾール-3-イル）フェノキシ、2-ホルミルフェノキシ
 等がより好ましい。

- 10 例えば、 $R^{11}-X_{51}$ の他方が、3-カルバモイルフェノキシ、4-カルバ
 モイルフェノキシ、3-シアノフェノキシ、4-シアノフェノキシ、3-メト
 キシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、3-（ピロリジン-1-カルボニ
 ル）-フェノキシ、4-（ピロリジン-1-カルボニル）-フェノキシ、3-
 メタンスルホニルフェノキシ、4-メタンスルホニルフェノキシ、ピリジン-
 15 2-イルオキシ、ピリジン-3-イルオキシ、ピリジン-4-イルオキシ、
 2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ、3-メチルカルバモイ
 ルフェノキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシ、5-シアノーピリジン-
 3-イルオキシ、4-シアノーピリジン-3-イルオキシ、5-カルバモイ
 ル-ピリジン-3-イルオキシ、4-カルバモイル-ピリジン-3-イルオキ
 20 シ、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ、4-ジメチルカルバモイルフェノ
 キシ、4-（オキサジアゾール-3-イル）フェノキシ、3-メトキシカルボ
 ニルフェノキシ、4-メトキシカルボニルフェノキシ、3-アセチルフェノキ
 シ、4-アセチルフェノキシ、3-エトキシカルボニルフェノキシ、4-エト
 キシカルボニルフェノキシ、3-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、4-
 25 N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、3-ヒドロキシメチル-フェノキシ、
 4-ヒドロキシメチル-フェノキシ、3-（2H-テトラゾール-5-イル）
 フェノキシ、4-（2H-テトラゾール-5-イル）フェノキシ、3-（5-
 オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル）
 フェノキシ、4-（5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジ

アゾールー 3-イル) フェノキシ、3-ホルミルフェノキシ、4-ホルミル
フェノキシ等が好ましく、4-カルバモイルフェノキシ、4-シアノフェノキ
シ、4-メトキシフェノキシ、4-メタンスルホニルフェノキシ、ピリジン-
3-イルオキシ、4-メチルカルバモイルフェノキシ、4-ジメチルカルバモ
5 イルフェノキシ、4-(オキサジアゾールー 3-イル) フェノキシ、4-メト
キシカルボニルフェノキシ、4-アセチルフェノキシ、4-エトキシカルボ
ニルフェノキシ、4-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ、4-ヒドロキシメ
チルーフェノキシ、4-シアノーピリジン-3-イルオキシ、2-ジフルオロ
メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ 4-カルバモイル-ピリジン-3-イル
10 オキシ、4-(2H-テトラゾールー 5-イル) フェノキシ、4-(5-オキ
ソー 4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾールー 3-イル) フェノ
キシ、4-ホルミルフェノキシ等がより好ましい。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、本発明に係る化合物が、
式 (I-0) で表される化合物であって、 R^1 の一方が、1乃至3の R^4 で置換
15 されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原
子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素
芳香族複素環 (該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよ
い) であり、かつ、 R^1 の他方が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なく
とも窒素原子を1つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子
20 及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有していてもよ
い5乃至7員の含窒素複素環である場合が挙げられる。

該5乃至7員の含窒素複素環としては、5若しくは6員の含窒素芳香族複素
環又は5乃至7員の含窒素脂肪族複素環である場合が挙げられる。

5又は6員の含窒素芳香族複素環としては、具体的には、例えば、ピロリル、
25 フリル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾ
リル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ
アゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニ
ル等が挙げられる。

5乃至7員の含窒素脂肪族複素環としては、具体的には、例えば、アゼチジ

ニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル等が挙げられる。

該複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよく、また、該複素環が、
5 脂肪族複素環である場合には、二重結合を1又は2有していてもよい。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、本発明に係る化合物が、式(I-0)で表される化合物であって、 R^1 の一方が、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素
10 芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 R^1 の他方が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有していてもよい5又は6員の含窒素複素芳香環である場合が挙げられる。

15 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環としては、前記と同様の基が挙げられる。

また、本発明に係る化合物の好ましい態様としては、本発明に係る化合物が、式(I-0)で表される化合物であって、 R^1 の一方が、1乃至3の R^4 で置換
20 されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）であり、かつ、 R^1 の他方が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子
25 及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよい5乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）である場合が挙げられる。

式(I-0)で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、具体的に

は、例えば、5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール、
5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
5 ザール、

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ザール、

5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (6 - メ
10 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール、
5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - メ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1
H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - メ
15 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1
H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - メ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 3 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール、

20 5 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (6 - エタ
ンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (6 - エ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) -
25 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、

5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキ
シ) - 1 H - ベンズイミダゾール、

- 5 - (2, 4-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 5 - (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 10 5 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミ
- 15 ダゾール、
- 5 - (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホニル
- 20 ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 5 - (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 25 5 - (2-シアノピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール、

5 5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール、

5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (4-エ
タンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミ
ダゾール、

10 5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (4-エ
タンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1 H-ベンズイミ
ダゾール、

15 5 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 -
(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H-ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 -
(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H-ベンズイミダ
ゾール、

20 5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-
6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H-ベンズイ
ミダゾール、

5 - (2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-
イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H-ベ
ンズイミダゾール、

25 5 - (2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-
イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾー
ル、

5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-
6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイ
ミダゾール、

5 5 - (2-フルオロ-6 - (テトラゾール-5-イル) - フェノキシ) - 2-
ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキ
シ) - 1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (3-クロ
ロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール、

10 4 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2 - (ピリジン-2-イル) - 6 -
(4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

15 4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
20 ゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール、

4 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキ
25 シ) - 6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イ
ル-1H-ベンズイミダゾール、

4 - (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ベ
ンズイミダゾール、

4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
5 ザール、

4 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ザール、

4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
10 ミダゾール

4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、

15 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、

1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
20 ル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
ル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (4 - ヒドロキシメチル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
25 ル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
ル) - エタノン、

2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボキサミド、

2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

10 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

2 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタノン、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

25 1 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

N - (5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - イ

ル) - アセタミド、

1 - (2 - (2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

5 N - (2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - アセタミド、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (メトキシメチル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - トリ

10 フルオロ酢酸塩、

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

15 (2 - (2 - (5 - ((2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) メチルアミン、

20 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H -

25 ベンズイミダゾール、

5 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - (メタンスルホニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (2 - メチル - 2

H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-
5 ベンズイミダゾール、

5-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -6-(4-(メタンスルホニル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
10

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(メトキシメチルピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

15 2-(2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-イル) -2-オキソエタノール、

2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-カルボキサミド、
20

5'-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビピリジン-2-オン、

3-(4-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン、
25

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ピラジン - 2 - イル
 ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール、

6 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((2 -
 5 フルオロピフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H -
 ベンズイミダゾール、

3 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1,
 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

10 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 5 -
 ((6 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル -
 [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキ
 15 シ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) エタノ
 ン、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (5 - メチル - [1,
 20 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 -
 イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタン
 スルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
 ザール、

25 N - メチル - 2 - (2 - (5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール -
 5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾー
 ル - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタンアミン、

6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (メ
 トキシメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1

H-ベンズイミダゾール、

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

5 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン若しくは

10 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオローピロリジン - 2 - イル) - エタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩等が挙げられる。

15 本発明に係る新規 2 - ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。

20 これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

25 ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病 (IDDM、insuli

ndependent diabetes mellitus) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus) のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

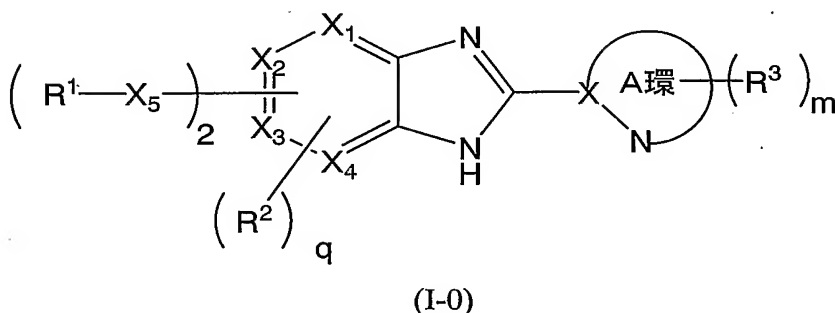
- 5 また、インスリン依存性糖尿病 (IDDM、insulin dependent diabetes mellitus) は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。

- 10 本発明に係る化合物は、I 型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であった II 型糖尿病についても、有用であると考えられる。

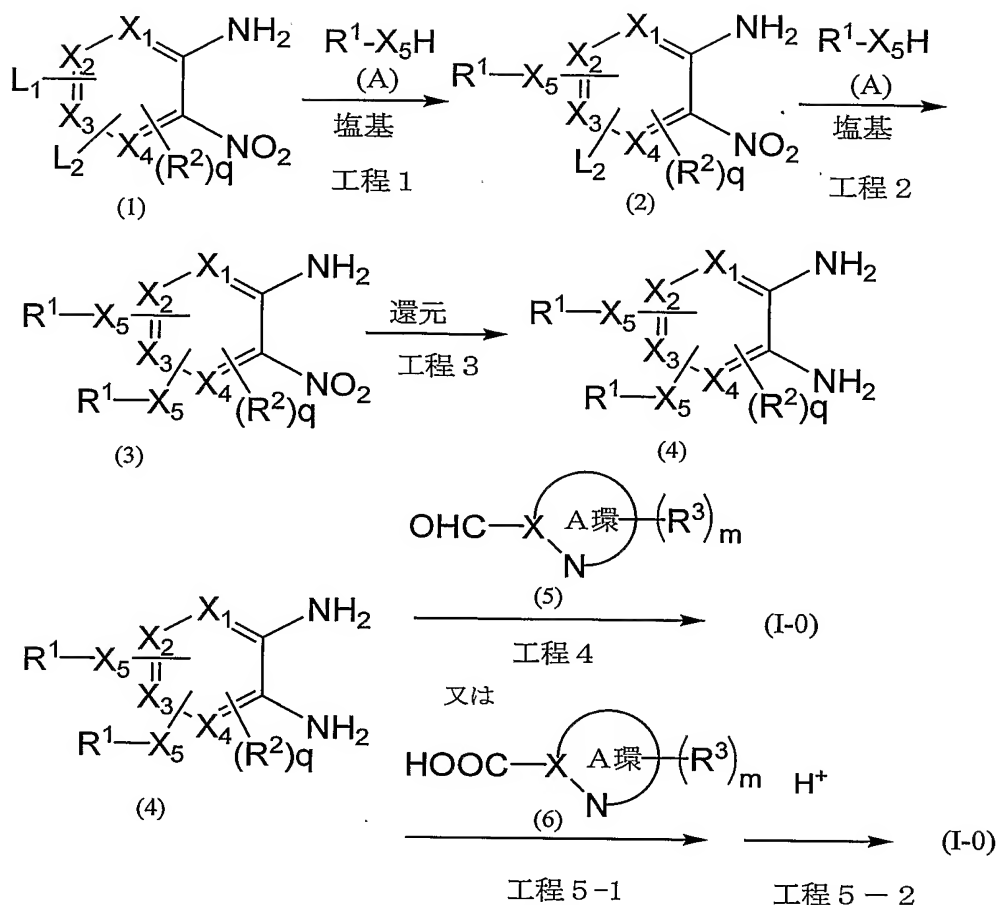
また、II 型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物又はその薬学的に許容される塩は、この II 型糖尿病に対しても有用である。

- 15 また、本発明に係る化合物又はその薬学的に許容される塩は、肥満症の治療及び／又は予防に有用である。

本発明に係る式 (I-0)



- 20 [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。



[式中、 L^1 及び L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 1) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (1) と $\text{R}^1\text{-X}_5\text{H}$ で表される化合物 (A) とを反応させて、化合物 (2) を製造する方法である。

L^1 及び L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素、塩素、臭素などのハロゲンが挙げられる。 L^1 及び L^2 は、同一又は異なってもよい。

本工程において用いられる化合物 (1) としては、例えば、3, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン、3, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリン、3, 5-ジブromo-2-ニトロアニリン、4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロアニリン、4, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン等が挙げられる。

用いられる化合物 (A) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 2.0 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件

により異なるが、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物 (1) と R^5-X_5H との反応において、化合物 (2) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。 R^5-X_5H が 1 級あるいは 2 級アミンの場合は、塩基を用いなくてもよい。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至 250 度、好ましくは 0 度乃至 150 度である。

本工程における反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 5 時間である。

このようにして得られる化合物 (2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程 2) 本工程は、塩基の存在下、前記工程 1 で得られた化合物 (2) と前記工程 1 と同一又は異なる化合物 (A) とを反応させて、化合物 (3) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

(工程 3) 本工程は、前記工程 2 で得られた化合物 (3) のニトロ基を還元して、化合物 (4) を製造する方法である。

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻

酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

上記還元反応において用いられる還元剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物（3）1当量に対して通常1乃至50当量、好ましくは2乃至20当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、例えばメタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

10 反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10乃至100℃程度、好ましくは0乃至50℃程度の反応温度で1乃至20時間程度、好ましくは1乃至5時間程度反応を行う。

このようにして得られる化合物（4）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程4）本工程は、前記工程3で得られた化合物（4）と化合物（5）とを反応させることにより化合物（I）を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法（例えば、シンセシス、2000年 第10巻、1380-1390頁、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物（5）としては、例えば、ピリジンカルボキサアルデヒド、ピラジンカルボキサアルデヒド、1H-ピラゾール-3-カルボキサアルデヒド等が挙げられる。

25 用いられる化合物（5）は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至3当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばニトロベンゼン、メタノール、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、トルエン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.1 時間乃至 24 時間である。

- 5 このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程 5-1) 本工程は、前記工程 3 で得られた化合物 (4) と化合物 (6) とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

- 10 本工程におけるアミド反応は、化合物 (6) で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物 (4) を用いて行われる。

用いられる化合物 (6) 又はその反応性誘導体は、通常 0.1 乃至 100 当量、好ましくは 0.1 乃至 3 当量である。

- 15 化合物 (6) の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができ、これらは例えば国際公開 WO 98/05641 号公報記載の方法によって得ることができる。

- 20 上記反応において、化合物 (6) で表されるカルボン酸を用いる場合には、例えばカルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくはカルボニルジイミダゾール等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

- 25 当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、化合物 (6) に対して、通常 0.1 乃至 100 当量、好ましくは 0.1 乃至 10 当量である。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 24 時間である。

- 5 また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基、縮合補助剤の存在下に行うことができる。

塩基としては、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

- 10 当該塩基の使用量は、化合物（6）で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体 1 モルに対して、通常 0.1 乃至 100 当量、好ましくは 0.1 乃至 1 当量である。

縮合補助剤としては、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。

- 15 当該縮合補助剤の使用量は、化合物（6）で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体 1 モルに対して、通常 1 乃至 100 当量、好ましくは 1 乃至 5 当量である。

- 20 上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基又はイミノ基が存在する場合、当該アミノ基又はイミノ基は、適宜、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 25 （工程 5-2）本工程は、前記工程 5-1 で得られた縮合体を環化反応させることにより化合物（I-0）を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法（例えば、テトラヘドロン、2001 年 第 57 巻 9 号、1793-1800 頁に記載されている方法等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

環化反応に *p*-トルエンスルホン酸を用いる場合には、*p*-トルエンスルホン酸の量は、通常 0.1 乃至 100 当量、好ましくは 0.1 乃至 1 当量である。

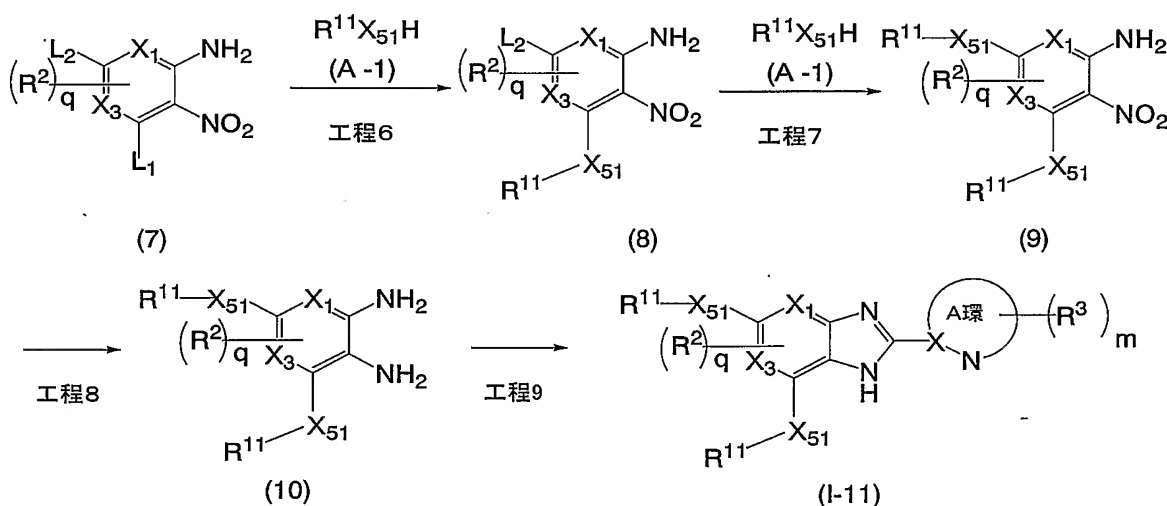
本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、*N*-メチルピロリジノン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-0) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I-11) は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (7) と化合物 (A-1) とを反応させて、化合物 (8) を製造する方法である。

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素、塩素、臭素などのハ

ロゲンが挙げられる。

用いられる化合物（A-1）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（7）1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

- 5 用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

- 用いられる塩基としては、本工程において、化合物（7）と化合物（A-1）との反応において、化合物（8）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。
- 10

- 用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。
- 15

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0度乃至250度である。

- 20 本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.1時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物（8）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離製精製することなく、次工程に付すことができる。

- 25 （工程7）本工程は、塩基の存在下、化合物（8）と前記工程1で用いた化合物（A-1）とを反応させて、化合物（9）を製造する方法である。

本工程は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（9）は、公知の分離精製手段、例えば、濃

縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程 8) 本工程は、化合物 (9) のニトロ基を還元して、化合物 (10) を製造する方法である。

- 5 本工程は、前記工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (10) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

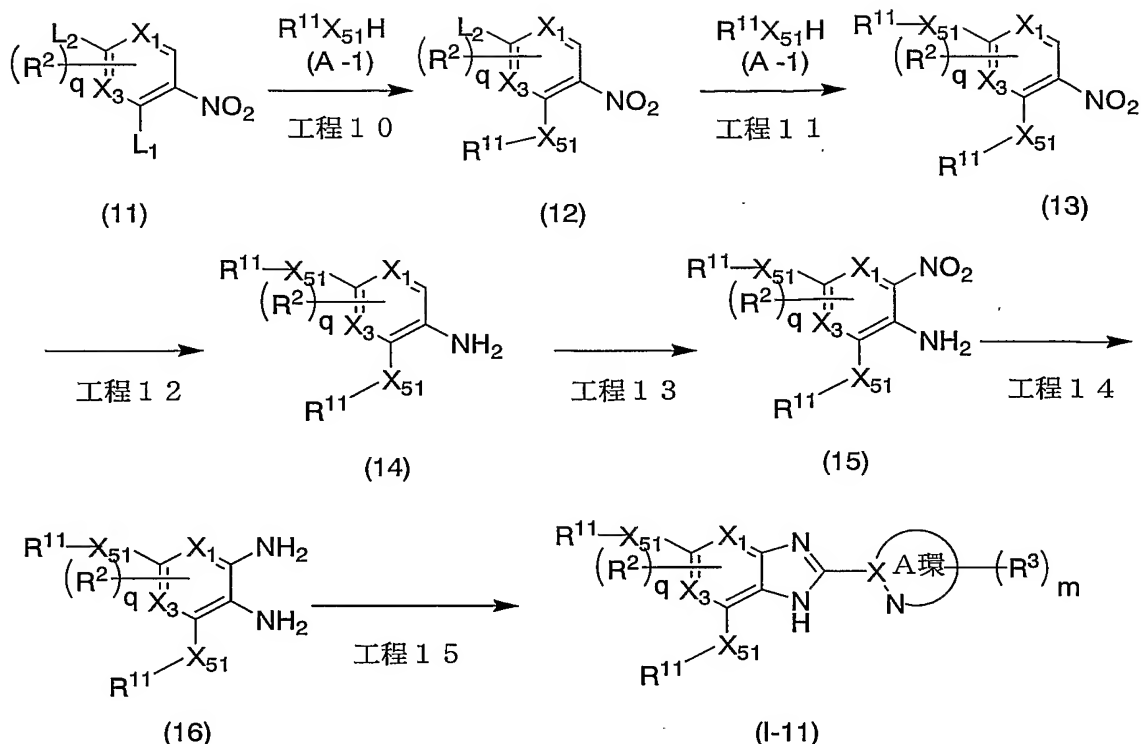
- 10 (工程 9) 本工程は、化合物 (10) と前記記載の化合物 (5) 又は化合物 (6) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-11) を製造する方法である。

化合物 (10) と化合物 (5) との反応は、前記工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 15 また、化合物 (10) と化合物 (6) との反応は、前記工程 5-1 及び 5-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-11) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラ
20 フィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I-11) は、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 1 0) 本工程は、化合物 (1 1) と前記記載の化合物 (A-1) とを反応させて、化合物 (1 2) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (1 2) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 1) 本工程は、化合物 (1 2) と前記記載の化合物 (A-1) とを反応させて、化合物 (1 3) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (1 3) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 2) 本工程は、化合物 (1 3) のニトロ基を還元して、化合物 (1 4) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 5 このようにして得られる化合物 (1 4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 3) 本工程は、前記工程で得られた化合物 (1 4) にニトロ基を導入して、化合物 (1 5) を製造する方法である。

- 10 本工程におけるニトロ化は、文献記載の方法 (例えばシンセティック コミュニケーション、2001年 第31巻7号、1123-1128頁、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。該ニトロ化反応は、必要に応じて、化合物 (1 4) の有するアミノ基を保護して行ってもよい。

- 15 ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常 0.1 乃至 100 当量、好ましくは 0.1 乃至 2 当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

- 20 反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 70 度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

- 25 このようにして得られる化合物 (1 5) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 4) 本工程は、化合物 (1 5) の有するニトロ基を還元して、化合物 (1 6) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

を組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（１６）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 5 （工程１５）本工程は、化合物（１６）と前記記載の化合物（５）又は化合物（６）とを反応させることにより、本発明に係る化合物（Ｉ－１１）を製造する方法である。

化合物（１６）と化合物（５）との反応は、前記工程４と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

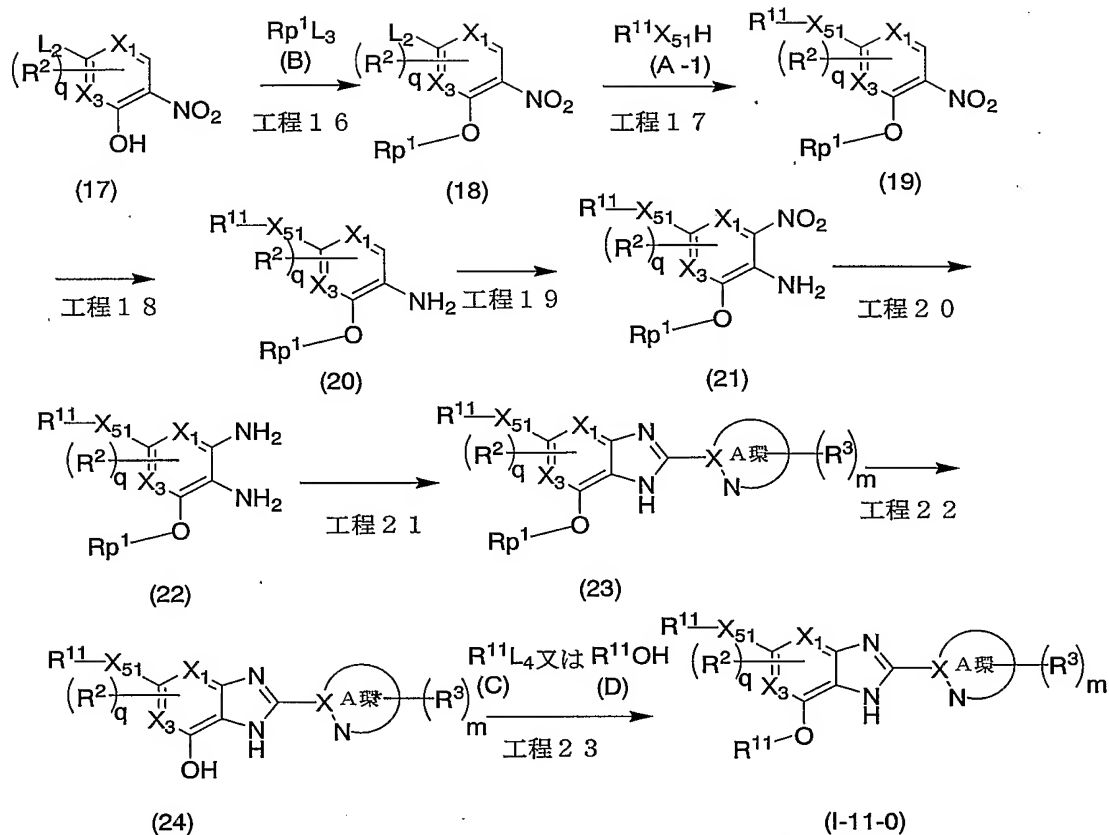
- 10 また、化合物（１６）と化合物（６）との反応は、前記工程５－１及び５－２と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 15 また、上記化合物（１４）と（６）とを反応させた後、ニトロ基を導入し、最後に該ニトロ基をアミノ基に還元すると同時に環化反応を行うか、或いは、必要に応じて別途環化反応を行うことによっても、本発明に係る化合物（Ｉ－１１）を製造することができる。

- 20 なお、化合物（１４）と化合物（６）とのアミド化、ニトロ化、ニトロ基からアミノ基への還元及び環化反応は、それぞれ、工程５－１、工程１３、工程３及び工程５－１と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物（Ｉ－１１）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 25 本発明に係る化合物（Ｉ－１１－０）は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



[式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。 Rp^1 はヒドロキシの保護基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程 1 6) 本工程は、化合物 (1 7) に保護基を導入する反応である。本工程において用いられる化合物 (1 7) の有するヒドロキシの保護基 Rp^1 の導入は、前記記載の文献 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

Rp^1 としては、より具体的には、例えば、メトキシメチル、メチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エチル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルカルボニル等が挙げられる。

用いられる化合物 (B) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (1 7) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至

20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

- 5 用いられる塩基としては、本工程において、化合物(17)と化合物(B)との反応において、化合物(18)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン、イミダゾール等が挙げられる。

- 10 反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは、0乃至80度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間であり、好ましくは、0.5乃至12時間である。

- 15 用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

- 20 このようにして得られる化合物(18)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程17)本工程は、化合物(18)と前記化合物(A-1)とを反応させて、化合物(19)を製造する方法である。

本工程は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 25 このようにして得られる化合物(19)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程18)本工程は、化合物(19)の有するニトロ基を還元して、化合物(20)を製造する方法である。

本工程は、前記工程 1 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (2 0) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離
5 精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 1 9) 本工程は、化合物 (2 0) にニトロ基を導入して、化合物 (2 1) を製造する方法である。

本工程は、前記工程 1 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

10 このようにして得られる化合物 (2 1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 0) 本工程は、化合物 (2 1) のニトロ基を還元して、化合物 (2 2) を製造する方法である。

15 本工程は、前記工程 1 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (2 2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグフィーにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

20 (工程 2 1) 本工程は化合物 (2 2) と前記記載の化合物 (5) 又は化合物 (6) とを反応させることにより、化合物 (2 3) を製造する方法である。

化合物 (2 2) と化合物 (5) との反応は、前記工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、化合物 (2 2) と化合物 (6) との反応は、前記工程 5 - 1 及び 5 -
25 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (2 3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 2) 本工程は、化合物 (2 3) のヒドロキシの保護基を除去して、化合物 (2 4) を製造する方法である。

本工程における保護基の除去は、文献記載の方法 (例えばプロテクティブグループスイン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、R p¹ がベンジルの場合には、該保護基の除去は、例えば、パラジウム-炭素触媒等を用いる接触水素添加等を用いることにより行うことができる。

- 10 R p¹ の除去に水酸化パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、触媒の量は、通常 0.01 乃至 1000 当量、好ましくは 0.1 乃至 10 当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等が挙げられる。

- 15 反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 100 度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0.5 時間乃至 12 時間である。

- 20 このようにして得られる化合物 (2 4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2 3) 本工程は、化合物 (2 4) と化合物 (C) とを反応させる工程 (工程 2 3-1) か、又は化合物 (2 4) と化合物 (D) とを反応させる工程 (工程 2 3-2) により、本発明に係る化合物 (I-2) を製造する方法である。

- 25 (工程 2 3-1)

化合物 (C) 中の L₄ としては、具体的には、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

用いられる化合物 (C) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (2 4) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至

20 当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

本工程における反応は、塩基の存在下行われ、

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物(24) 1当量に対して、通常0.1乃至20当量、

5 好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基としては、化合物(24)と化合物(C)との反応において、化合物(I-2)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチル

10 ルアミン等が挙げられる。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノ

15 ン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0度乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

20 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程23-2) 本工程は、前記工程で得られた化合物(24)と化合物(D)とを反応させ、必要に応じて、保護、脱保護を行うことにより本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

25

化合物(24)と化合物(D)との反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トラ

ンスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられるアルコール化合物 (D) の量は、化合物 (24) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

10 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物 (24) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

15 用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物 (24) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

20 本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

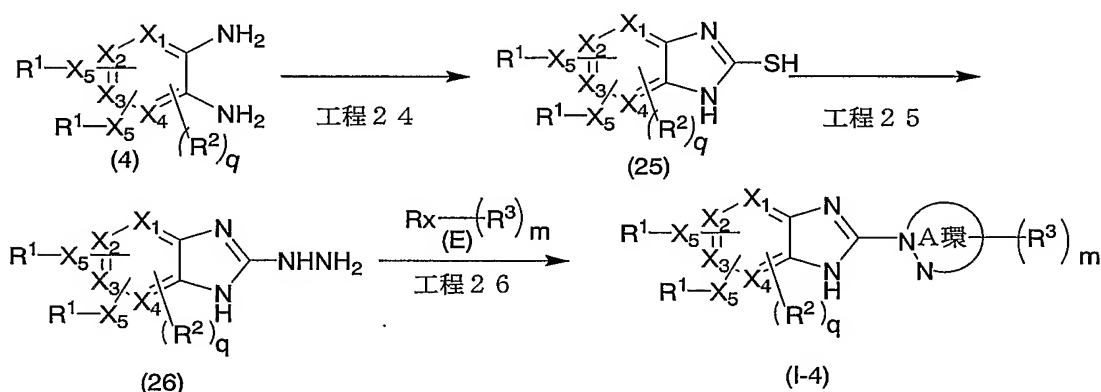
25 また、上記化合物 (20) と (6) とを反応させた後、ニトロ基を導入し、最後に該ニトロ基をアミノ基に還元すると同時に環化を行うか、或いは、必要に応じて別途環化反応を行うことによっても、本発明に係る化合物 (I-11-0) を製造することができる。

なお、化合物 (20) と化合物 (6) とのアミド化、ニトロ化、ニトロ基か

らアミノ基への還元及び環化反応は、それぞれ、工程 5-1、工程 13、工程 3 及び工程 5-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-11-0) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I) のうち、X が窒素原子である化合物 (I-4) は、以下の方法によっても製造することができる。



10 [式中、 R_x は、ハロゲン原子、アルデヒド、エステル、CN 又はそれらの等価体を 2 有する C_{1-6} アルキルを示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程 2 4) 本工程は、化合物 (4) から化合物 (2 5) を製造する方法である。

この反応は、塩基性存在下、文献記載の方法 (例えば Indian J. Chem. Sect. B; 32; 2; 1993; 262-265.)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

例えば二酸化硫黄を用いて反応を行う場合、用いる二酸化硫黄の量は、通常 0.1 乃至 500 当量、好ましくは 0.5 乃至 10 当量である。

用いられる塩基としては、化合物 (4) との反応において、化合物 (2 5) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン等が挙げられる。

本工程における反応時間は、通常 1 乃至 4 8 時間、好ましくは 4 乃至 1 2 時間である。

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 乃至溶媒の還流温度である。

- 5 本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。
- 10 このようにして得られる化合物 (2 5) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程 2 5) 本工程は、化合物 (2 5) を用いて、化合物 (2 6) を製造する工程である。本工程における反応は、ヒドラジン-水和物を用いて、文献
- 15 記載の方法 (例えば、Indian J. Chem. Sect. B ; EN ; 3 2 ; 2 ; 1 9 9 3 ; 2 6 2 - 2 6 5 .)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いるヒドラジン-水和物の量は、通常 0. 1 乃至 1 0 0 0 当量、好ましくは 1 乃至 1 0 0 当量である。

- 20 本工程における反応時間は、通常 1 乃至 4 8 時間、好ましくは 4 乃至 2 4 時間である。

本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 乃至溶媒の還流温度である。

- 本工程における反応は、無溶媒で行うことが好ましいが、反応に支障のない
- 25 ものであれば、反応溶媒を用いてもよく、用いられる反応溶媒としては、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (2 6) は、公知の分離精製手段、例えば、

濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程 26) 本工程は、化合物 (26) と化合物 (E) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

- 5 本工程における反応は、文献記載の方法 (例えば Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 10 例えばピラゾールを構築する場合、テトラメトキシプロパンを用いて反応を行うことにより合成することができる。

用いられるテトラメトキシプロパンの量は、通常 0.1 乃至 500 当量、好ましくは 0.5 乃至 100 当量である。

本工程における反応時間は、通常 1 乃至 48 時間、好ましくは 4 乃至 12 時間である。

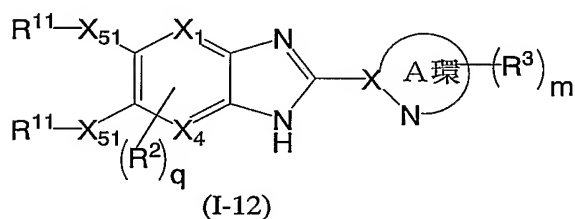
- 15 本工程における反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 乃至溶媒の還流温度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

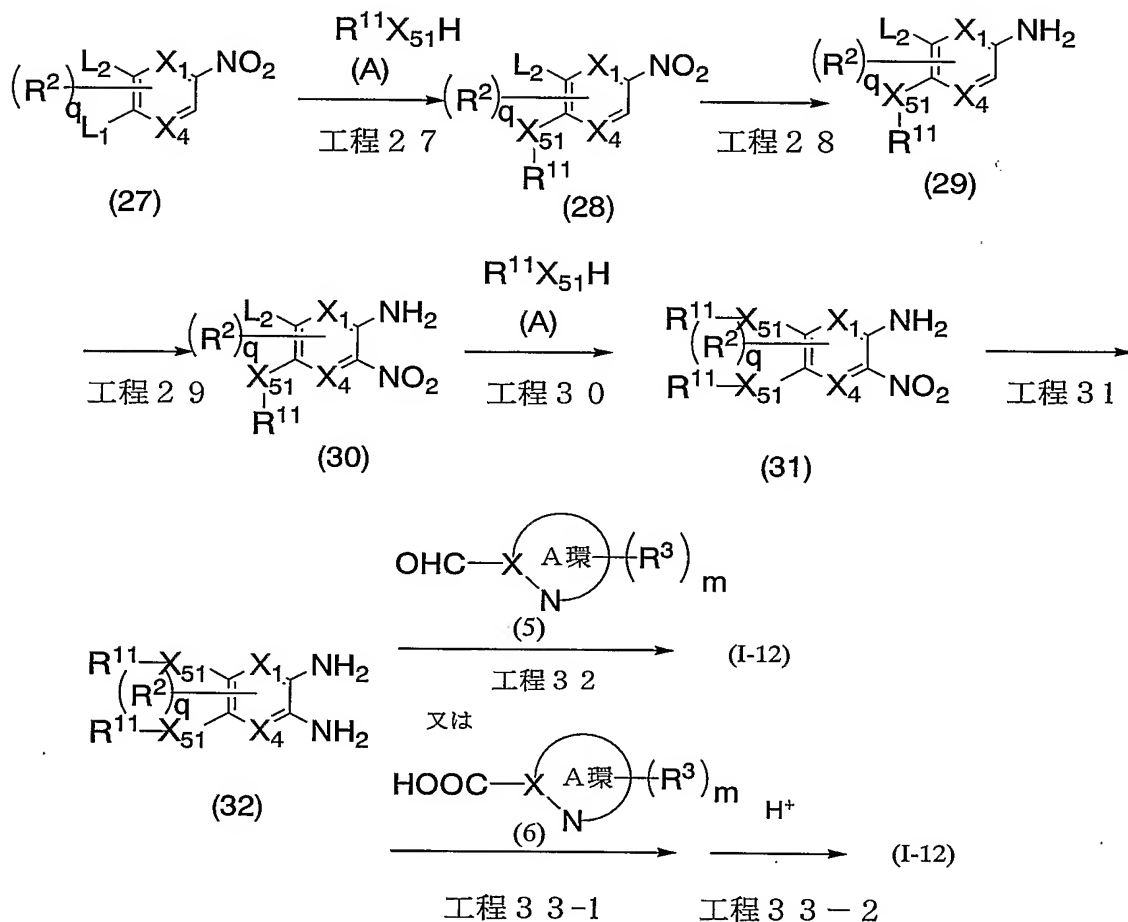
- 20 N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 25 本発明に係る化合物 (I-12)



[式中、各記号は前記と同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



- 5 [式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程 2 7) 本工程は、塩基の存在下、化合物 (2 7) と前記化合物 (A-1) とを反応させて、化合物 (2 8) を製造する方法である。

- 10 L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素、塩素、臭素などのハロゲンが挙げられる。

用いられる化合物 (A-1) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (2 7) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 0.5 乃至 5 当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件

により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(27)と化合物(A-1)との反応において、化合物(28)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

15 本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(28)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離製精製することなく、次工程に付することができる。

20 (工程28)本工程は、前記工程で得られた化合物(28)のニトロ基を還元して、化合物(29)を製造する方法である。

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

本工程において、ニトロ基の還元に関し10%パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、10%パラジウム-炭素触媒の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

5 反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(29)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単
10 離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程29)本工程は、前記工程で得られた化合物(29)にニトロ基を導入して、化合物(30)を製造する方法である。

本工程におけるニトロ化は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、文献記載の方法(例えばシンセティック コミュニケーション (Synthetic
15 ic Communication)、2001年 第31巻7号、1123-1128頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

20 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

25 反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(30)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3 0) 本工程は、前記工程で得られた化合物 (3 0) と前記化合物 (A-1) とを反応させることにより化合物 (3 1) を製造する方法である。

本工程は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、前記工程 2 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (3 1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3 1) 本工程は、前記工程 3 0 で得られた化合物 (3 1) のニトロ基を還元して、化合物 (3 2) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (3 2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3 2) 本工程は、前記工程 3 1 で得られた化合物 (3 2) と化合物 (5) とを反応させることにより本発明に係る化合物 (I-2) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程 3 3-1) 本工程は、前記工程 3 1 で得られた化合物 (3 2) と化合物 (6) とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 5-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか

又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(33-2) 本工程は、前記工程33-1で得られた縮合体を環化反応に付すことにより、本発明に係る化合物(I-12)を製造する方法である。

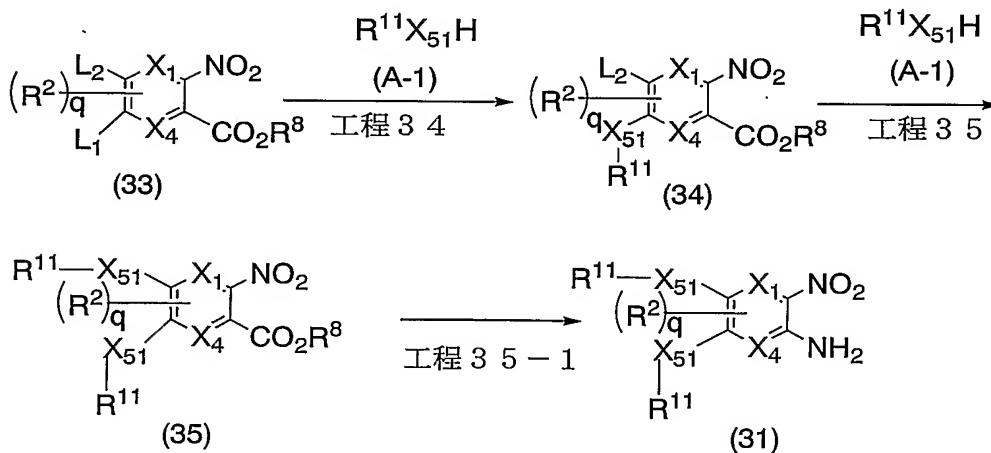
本工程における環化反応は、前記工程5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

また、上記化合物(29)と(6)とを反応させた後、ニトロ基を導入し、該ニトロ基をアミノ基に還元すると同時に環化を行うか、或いは、必要に応じて別途環化反応を行い、また、環化後又は環化前に化合物(A)と反応させることによって、本発明に係る化合物(I-11)を製造することができる。

10 なお、化合物(29)と化合物(6)とのアミド化、ニトロ化、ニトロ基からアミノ基への還元、化合物(A)との反応及び環化反応は、それぞれ、工程5-1、工程13、工程3、工程30及び工程5-1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

15 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-12)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、以下の方法によって製造する化合物(31)を用いることによって、本発明に係る化合物(I-12)を製造することができる。



20 [式中、各記号は前記と同じ]

(工程34) 本工程は、化合物(33)と前記化合物(A-1)とを反応させることにより化合物(34)を製造する方法である。本工程における反応は、

前記工程 27 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (34) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単
5 離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 35) 本工程は、化合物 (34) と前記化合物 (A-1) とを反応させることにより、化合物 (35) を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程 30 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

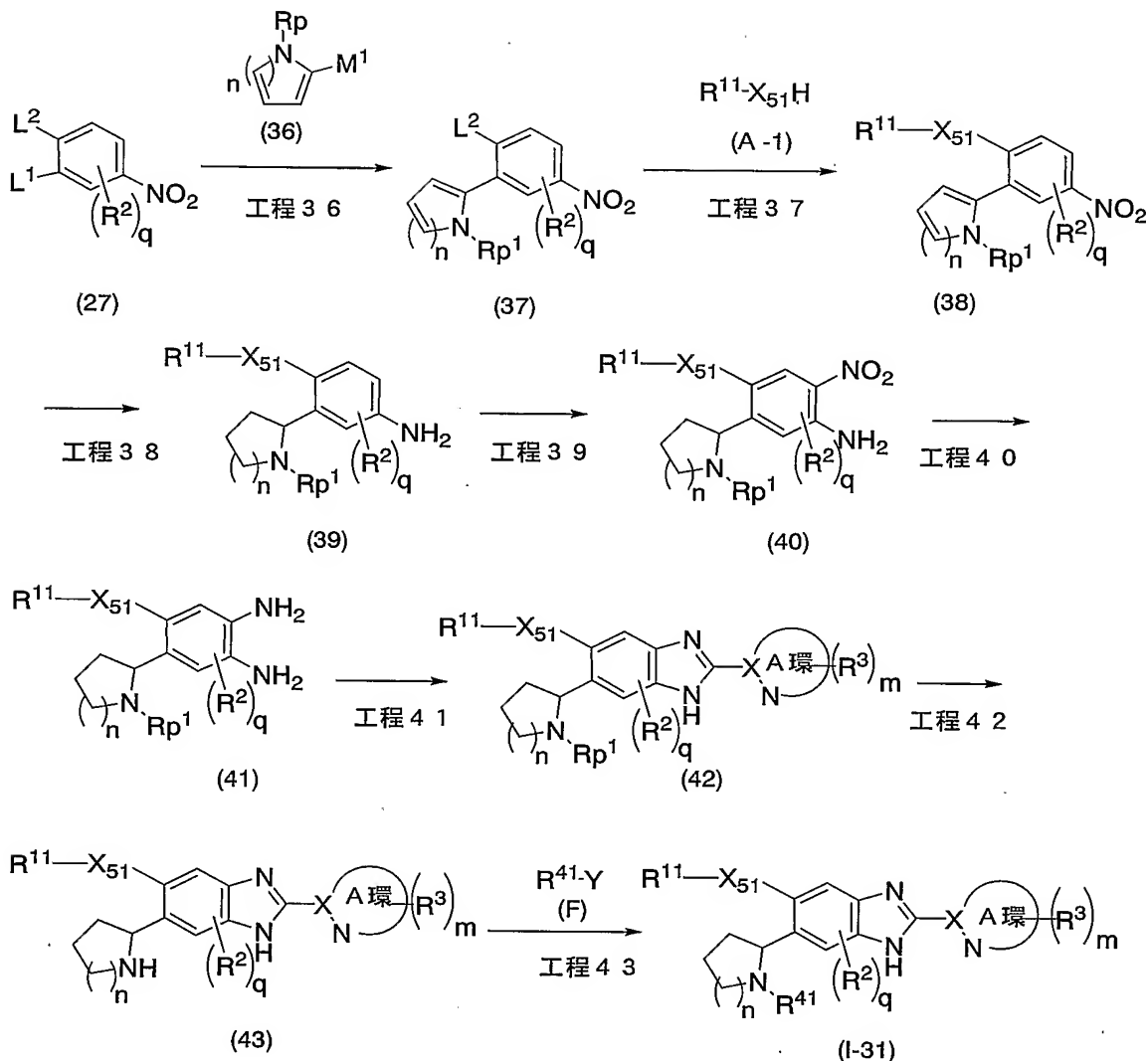
10 このようにして得られる化合物 (35) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 33-1) 本工程は、前記工程 35 で得られた化合物 (35) の有する $-C(O)OR^8$ をアミノ基に変換して、化合物 (31) を製造する方法であり、例えば、いわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応が挙げられる。
15 本工程における反応は、後述の工程 48 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (31) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精
20 製することができる。

得られた化合物 (31) を用いて、前記工程 31、32、33-1 又は 33-2 の方法を用いて、本発明に係る化合物 (I-12) を製造することができる。

本発明に係る化合物 (I-31) は、例えば、以下の方法によっても製造す
25 ることができる。



[式中、 n は、1又は2を示し、 Y は脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程 3 6) 本工程は、塩基及び金属触媒の存在下、前記記載の化合物 (2 7) と化合物 (3 6) とを反応させて、化合物 (3 7) を製造する方法である。

5 L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンが挙げられる。

M^1 は、化合物 (2 7) と化合物 (3 6) との反応において、化合物 (3 7) を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、具体的には、例えば、トリアルキルスズ、ボロン酸、ボロン酸エステル等が挙げられる。化合物

10 (3 6) としては、より具体的には、例えば、トリメチルー (ピリジン-2-イル) スズ又は1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸等が挙げられる。

化合物（36）として、トリメチルー（ピリジン-2-イル）スズを用いる場合には、例えば、いわゆるS t i l l e 反応を用いて行う方法が挙げられる。

また、化合物（36）として、1-（t e r t -ブトキシカルボニル）ピロルー2-ボロン酸を用いる場合には、例えば、いわゆる鈴木反応を用いて
5 行う方法が挙げられる。

用いられる化合物（36）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（27）1当量に対して、通常0.1乃至50当量、好ましくは、0.2乃至10当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件
10 により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物（27）と化合物（36）との反応において、化合物（37）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム t -ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。
15

用いられる金属触媒の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至5当量である。

用いられる金属触媒としては、本工程において、化合物（27）と化合物（36）との反応において、化合物（37）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロ（1, 1'-
20 ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム等が挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばエチレングリコールジメチルエーテル、水、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、アセトン等が挙げられる。
25

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは

室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(37)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離製精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程37)本工程は、化合物(37)と前記化合物(A-1)とを反応させて、化合物(38)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(38)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程38)本工程は、化合物(38)のヘテロ芳香環及びニトロ基を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、必要に応じて保護基を導入して、化合物(39)を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

用いられる還元剤としては、本工程において、化合物(38)から、化合物(39)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金-ブラックなどが挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

本工程における反応圧力は、通常常圧乃至100気圧、好ましくは常圧乃至

20 気圧である。

このようにして得られる化合物(39)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- 5 (工程39) 本工程は、化合物(39)にニトロ基を導入して、化合物(40)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程29と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。必要に応じて、 R^{p1} を変換することができる。

- 10 このようにして得られる化合物(40)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程40) 本工程は、化合物(40)の有するニトロ基を還元して、化合物(41)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
- 15

このようにして得られる化合物(41)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程41) 本工程は、化合物(41)と前記化合物(5)とを反応させて化合物(42)を製造するか、或いは、化合物(41)と前記化合物(6)とを反応させ、次いで環化反応に付すことにより化合物(42)を製造する方法である。
- 20

- 化合物(41)と前記化合物(5)との反応は、前記工程32と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
- 25

また、化合物(41)と前記化合物(6)とを反応させ、次いで、環化させる反応は、前記工程33-1及び33-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(42)は、公知の分離精製手段、例えば濃

縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程 4 2) 本工程は、得られた化合物 (4 2) の有するアミノ基の保護基 Rp^1 を除去して、化合物 (4 3) を製造する方法である。

- 5 アミノ基の保護基 Rp^1 の除去方法は、前記文献記載の方法 (例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (P r o t e c t i v e Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
- 10

このようにして得られる化合物 (4 3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

- (工程 4 3) 本工程は、化合物 (4 3) と化合物 (F) とを反応させること
- 15 により本発明に係る化合物 (I - 3) を製造する方法である。本工程におけるアミノ基の保護基 R^4 の導入は前記記載の文献 (例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (P r o t e c t i v e Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法
- 20 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R^4 としては、より具体的にはアルキル、アルキルアミド、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルカーバメート等が挙げられる。

- 化合物 (F) としては、具体的には、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、クロロ酢酸、アクリル酸エチル、塩化メタンスルホニル、
- 25 臭化ベンジル等が挙げられる。

用いられる化合物 (F) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (4 3) 1 当量に対して、通常 0. 1 乃至 2 0 当量、好ましくは 0. 5 乃至 5 当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特

に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、アセトン、エタノール、2-プロパノール等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは
5 室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

また、上記化合物(39)と(6)とを反応させた後、ニトロ基を導入し、最後に該ニトロ基をアミノ基に還元すると同時に環化を行うか、もしくは必要
10 に応じて別途環化反応を行うことによって、本発明に係る化合物(I-31)を製造することができる。

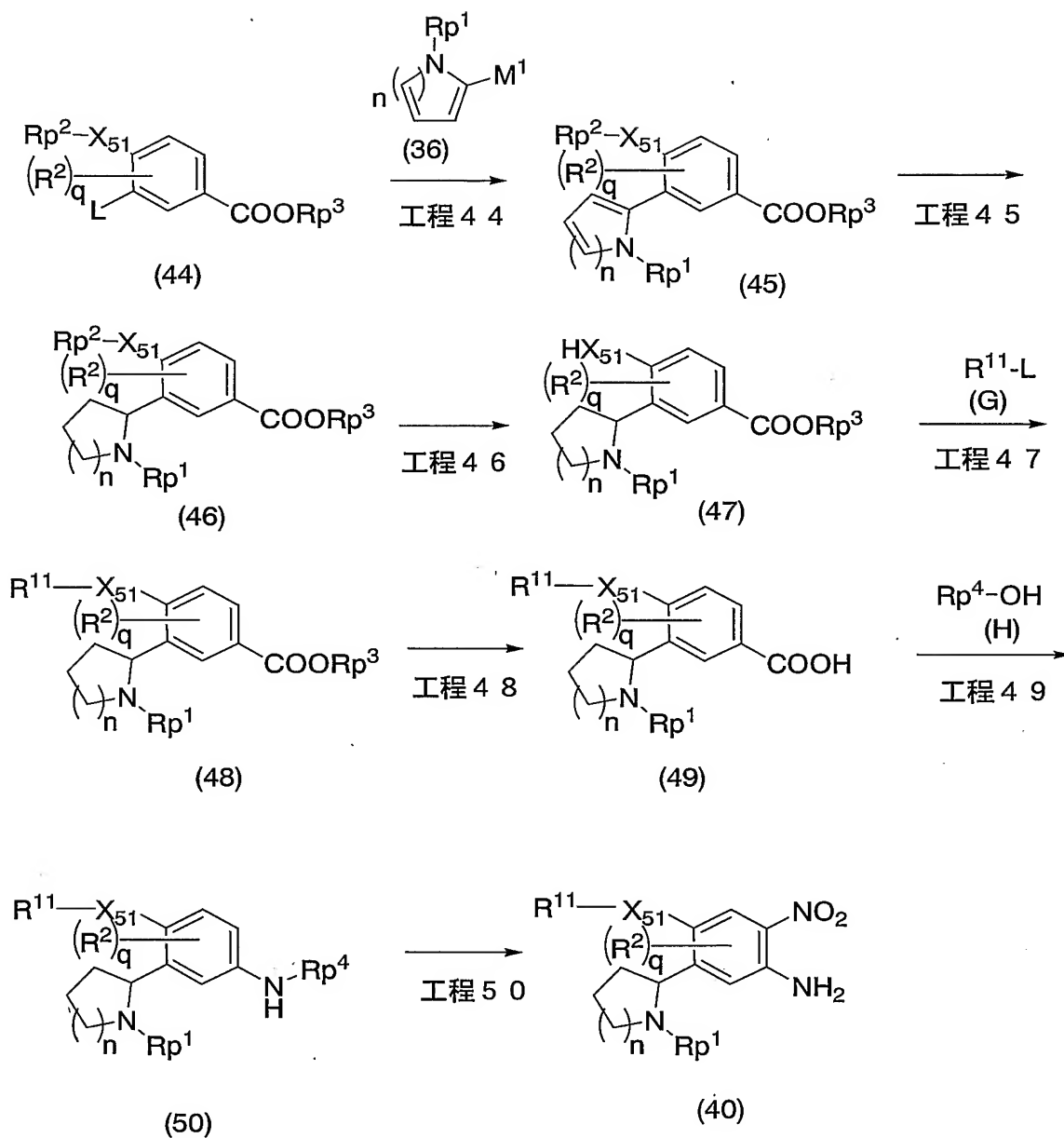
なお、化合物(39)と化合物(6)とのアミド化、ニトロ化、ニトロ基からアミノ基への還元及び環化反応は、それぞれ、工程5-1、工程13、工程3及び工程5-1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。
15

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-31)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

なお、化合物(42)において、アミノ基の保護基 R_p^1 が所望の R^4 に該当
20 する場合には、以後の工程42及び43を行うことなく、化合物(42)が本発明に係る化合物である。

また、化合物(43)が所望の化合物である場合には、工程43を行うことなく、化合物(43)が本発明に係る化合物となる。

本発明に係る化合物(I-31)は以下の方法によっても製造することができる。
25



[式中、 Rp^2 、 Rp^3 及び Rp^4 は、それぞれ保護基を示し、 L は脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程 4 4) 本工程は、化合物 (4 4) と前記化合物 (3 6) とを反応させることにより、化合物 (4 5) を製造する方法である。 Rp^2 は、 X_{51} の保護基を示し、具体的には、例えば、メトキシメチル、メチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エチル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルカルボニル等が挙げられる。また、 Rp^3 は、カルボキシルの保護を示し、具体的に

は、例えば、メトキシメチル、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-(トリメチルシリル)エチル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。R^{p4}は、不活性なアルキルを示し、具体的には、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-(トリメチルシリル)エチル等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程36と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(45)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程45)本工程は、前記工程で得られた化合物(45)のヘテロ芳香環を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、化合物(46)を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至1当量である。

- 15 用いられる還元剤としては、本工程において、化合物(45)から、化合物(46)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金ブラックなどが挙げられる。

- 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

- 25 本工程における反応圧力は、通常常圧乃至100気圧、好ましくは常圧乃至20気圧である。

このようにして得られる化合物(46)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 4 6) 本工程は、化合物 (4 6) の有する保護基 R_p^2 を除去して、化合物 (4 7) を製造する方法である。本工程における保護基の除去は、文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、 R_p^2 がメトキシメチルの場合には、該保護基の除去は、例えば、トリフルオロ酢酸等を用いることにより行うことができる。

- 10 R_p^1 の除去にトリフルオロ酢酸を用いる場合には、触媒の量は、通常 0. 01 乃至 1000 当量、好ましくは 0. 1 乃至 10 当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばクロロホルム等が挙げられる。

- 15 反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 100 度である。

反応時間は、通常 0. 1 時間乃至 72 時間、好ましくは 0. 5 時間乃至 12 時間である。

- 20 このようにして得られる化合物 (4 7) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。必要に応じて、 R_p^1 を変換することができる。

- 25 (工程 4 7) 本工程は、化合物 (4 7) と化合物 (G) とを反応させることにより、化合物 (4 8) を製造する方法である。ここで、L は脱離基を示し、前記 L_1 や L_2 と同様の基が挙げられる。化合物 (G) としては、具体的には、例えば、臭化ベンジル、4-フルオローベンゾニトリル、4-フルオローベンズアルデヒド等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程 2 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物 (4 8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー

等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程 4 8) 本工程は、化合物 (4 8) の有するカルボキシルの保護基 R_p^3 を除去して、化合物 (4 9) を製造する方法である。化合物 (4 8) の有するカルボキシルの保護基としては、前記工程 4 4 乃至 4 7 においてカルボキシルの保護基として作用し、かつ、工程 4 8 において容易に除去することができるものであれば、いかなるものであってもよいが、例えばメチル、エチル、tert-ブチル等の直鎖又は分岐を有する低級アルキル、2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等のハロゲン化低級アルキル、アリル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル等の低級アルケニル、ベンジル、パラメトキシベンジル等のアラルキル等を挙げることができる。

このようなカルボキシルの保護基 R_p^3 の導入及び除去方法については、文献記載の方法 (例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (4 9) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付することができる。

(工程 4 9) 本工程は、化合物 (4 9) と化合物 (H) とを反応させることにより、化合物 (5 0) を製造する方法であり、例えば、いわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応であり、塩基存在下、リン酸アジド化合物及びアルコール化合物 (17-1) を用いて、文献記載の方法 (例えばテトラヘドロン (Tetrahedron)、第 31 巻、1974 年、p 2151-2157、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるアルコール化合物 (H) の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (4 9) 1 当量に対して、通常

0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

- 5 用いられるリン酸アジド化合物としては、本工程において、化合物(49)と化合物(H)との反応において、化合物(50)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ジエチルリン酸アジド、ジフェニルリン酸アジド等が挙げられる。

- 10 用いられる塩基としては、本工程において、化合物(49)と化合物(H)との反応において、化合物(50)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム t-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

- 15 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、ベンゼン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

- 20 本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(50)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離製精製することなく、次工程に付すことができる。

- 25 (工程50)本工程は、化合物(50)にニトロ基を導入して、前記記載の化合物(40)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程29と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせで行うことができる。

このようにして得られる化合物(40)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精

製するか又は単離精製することなく、前記工程 4 0 乃至 4 3 の方法によって、本発明に係る化合物 (I-3) を製造することができる。

また、上記化合物 (5 0) において、 Rp^4 を除去し、該アニリン誘導体とした後、該アニリン誘導体と化合物 (6) とを反応させた後、ニトロ基を導入し、
5 最後に該ニトロ基をアミノ基に還元すると同時に環化を行うか、もしくは必要に応じて別途環化反応を行うことによっても、本発明に係る化合物 (I-3 1) を製造することができる。

なお、化合物 (5 0) と化合物 (6) とのアミド化、ニトロ化、ニトロ基からアミノ基への還元及び環化反応は、それぞれ、工程 5-1、工程 1 3、工程
10 3 及び工程 5-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、 Rp^4 を除去は、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等)、
15 それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本発明によって提供される新規 2-ヘテロアリアル置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物 (I-0) 及び (I-0) に包含される上記式 (I-1)、
20 (I-1 1)、(I-1 2)、(I-2)、(I-1 1-0)、(I-3 1) 及び (I-4) を用いて、常法に従って製造することができる。

具体的には、上記 (I-0)、(I-1)、(I-1 1)、(I-1 2)、(I-2)、(I-1 1-0)、(I-3 1) 及び (I-4) の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合
25 には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、

エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、
p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸
塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグル
5 タミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙
げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場
合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理
することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。
当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、
カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニ
10 ジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙
げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又
は溶媒和物として存在してもよい。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための
薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式（I）の化合物は、式（I）の化合
15 物と担体物質とを組み合わせ用いることができる。

本発明に係る式（I）の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、
治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日
の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001m
20 gから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mg
から約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。こ
れらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回
投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ま
25 しくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約
200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約1
0mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あた
り、体重1kgあたり、式（I）の化合物を約0.001mgから約100m

g（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式（I）の化合物を約0.1mgから10mgである。

上述したように、医薬組成物は、式（I）の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のい
5 かなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

10 医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いその発症を遅らせるのに有効な量の式（I）の化合物が含まれる組成物が好ましい。

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、
15 錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体
20 組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

25 投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3,

5 9 8, 1 2 3, 3, 6 3 0, 2 0 0 及び 4, 0 0 8, 7 1 9 に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュ剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、
5 薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と 1 又は 2 以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

- 10 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1 又は 2 以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより
15 調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

- 好ましくは、各錠剤は、活性成分を約 1 m g 乃至 1 g 含み、各カシュ剤又はカプセル剤は、活性成分を約 1 m g 乃至 5 0 0 m g 含む。
20

式 (I) の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

[表 1]

注射用懸濁液 (I.
M.)

	mg/ml
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Twee n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

[表 2]

錠剤

	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
Twee n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

[表 3]

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

5

[表 4]

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c.	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

- 10 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式

(I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

(a) ビスーグアニド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)

(b) PPAR アゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)

(c) インスリン

10 (d) ソマトスタチン

(e) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、

(f) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レバグリニド)、及び

(g) DPP-IV (ジペプチジルペプチダーゼ IV) 阻害剤

2 番目の活性成分に対する式 (I) の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式 (I) の化合物を PPAR アゴニストと組み合わせて用いる場合には、式 (I) の化合物の PPAR アゴニストに対する重量比は、一般的に、約 1000 : 1 乃至 1 : 1000 であり、好ましくは、約 200 : 1 乃至 1 : 200 である。式 (I) の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

次に本発明に係る化合物 (I) で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

前記式 (I) で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (D i a b e t e s)、第 4

5 巻、第1671頁－1677頁、1996年等）又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース－6－リン酸を直接測定するのではなく、
リポーターエンザイムであるグルコース－6－リン酸デヒドロゲナーゼがグル
5 コース－6－リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるTh
i o－NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度
を調べる。

このアッセイで使用するrecombinant human liver
GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現さ
10 せ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma)で精
製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。As
say buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、
2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dit
15 hiothreitol)を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコ
ントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEn
zyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20
μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開
始させる（最終グルコース濃度=2.5mM）。

20 反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最
初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1%
DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるよう
に加えた。

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度にお
25 けるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max} (%) 及びEC₅₀
(μM)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下
記表1に示す。

[表5]

(本発明化合物の GK 活性化能)

化合物番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μ M)
実施例 67	832	1.4
実施例 26	768	2.3
実施例 122	664	1.9

本発明に係る化合物は上記表 1 に示したように、E_{max} 及び EC₅₀ を指標として、優れた GK 活性化能を有している。

実施例

以下において、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例 1

製造例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、350 μm 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

10 製剤例 2

製造例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 177 μm の大きさの顆粒剤とする。

15 製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製する。

製剤例 4

20 製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

25 実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60

F₂₄₅ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GELTM ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用

5 いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

- i-Bu : イソブチル
- n-Bu : n-ブチル
- t-Bu : t-ブチル
- 10 Me : メチル
- Et : エチル
- Ph : フェニル
- i-Pr : イソプロピル
- n-Pr : n-プロピル
- 15 CCl₄ : 重クロロホルム
- CD₃OD : 重メタノール
- DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

- s : シングレット
- 20 d : ダブレット
- dd : ダブルダブレット
- t : トリプレット
- m : マルチプレット
- br : ブロード
- 25 q : カルテット
- J : カップリング定数
- Hz : ヘルツ

実施例 1

2-ピリジン-2-イル-5, 6-ビス (ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジンの合成

- 5 3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 3.18 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 2.09 g、及び炭酸カリウム 5.52 g を加え、反応液を 90 度にて 1 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開
- 10 溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し、表題化合物を得た。

(工程2)

5-フルオロ-2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

- 15 3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジン 4.72 g のメタノール 30 ml 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 1.0 g を加え、反応液を水素雰囲気下、5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のトリフルオロ酢酸 40 ml 溶液に、硝酸カリウム 1.88 g を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗
- 20 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

- 25 4, 5-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジン 680 mg のジメチルホルムアミド 8 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 285 mg、及び炭酸カリウム 829 mg を加え、反応液を 90 度にて 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～酢酸エチル）にて精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のエタノール１０ｍｌ溶液に、展開ラネーニッケル触媒５００ｍｇを加え、反応液を水素雰囲気下、２時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することで、表題化合物を得た。

（工程４）

２－ピリジン－２－イル－５，６－ビス（ピリジン－３－イルオキシ）－１
H－ベンズイミダゾールの製造

４，５－ビス－（ピリジン－３－イルオキシ）－ベンゼン－１，２－ジアミン３０ｍｇのニトロベンゼン０．３ｍｌ溶液に、ピリジン－２－カルボキサアルデヒド０．０１ｍｌを１２０度にて加え、反応液を同温度にて２時間攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー〔ＯＤＳ－ＡＳ－３６０－ＣＣ（ＹＭＣ社製）移動相：水－アセトニトリル－０．１％トリフルオロ酢酸〕にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー（ＫｉｅｓｅｌｇｅｌTM ６０Ｆ₂₅₄、Ａｒｔ ５７４４（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝２０／１）にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.10－7.40 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, ddd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.12－8.40 (4H, m), 8.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 10.8 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 382 [M+H]

実施例 2

５－（２－ヒドロキシメチルフェノキシ）－２－ピリジン－２－イル－６－
（ピリジン－３－イルオキシ）－１H－ベンズイミダゾール

実施例 1（工程 2）で得られた 5－フルオロ－２－ニトロ－４－（ピリジン－３－イルオキシ）－フェニルアミン、及び 2－ヒドロキシメチルフェノー

ルを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4. 45 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 04 (1H, t, J = 6. 8 Hz), 7. 08–7. 30 (5H, m), 7. 30–7. 43 (2H, m), 7. 86 (1H, td, J = 8. 0 Hz, 2. 4 Hz), 8. 18–8. 32 (1H, m), 8. 22 (1H, s), 7. 36 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 62 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 10. 54 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 411 [$M+H$]

10

実施例 3

5 – (2 – (1 – ヒドロキシーエチル) – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (ピリジン – 3 – イルオキシ) – 1H – ベンズイミダゾール

2 – (1 – ヒドロキシーエチル) – フェノールを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 25–1. 34 (6H, m), 4. 80–4. 96 (1H, m), 7. 76 (1H, dd, J = 4. 4 Hz, 8. 0 Hz), 7. 02–7. 34 (6H, m), 7. 38 (1H, t, J = 6. 4 Hz), 7. 42–7. 60 (1H, m), 7. 87 (1H, td, J = 7. 6 Hz, 1. 6 Hz), 8. 20–8. 34 (2H, m), 8. 39 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 60–8. 64 (1H, m), 10. 72 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 425 [$M+H$]

25

実施例 4

5 – (2 – アセチル – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (ピリジン – 3 – イルオキシ) – 1H – ベンズイミダゾール

2 – アセチル – フェノールを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた

方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22–2.50 (3H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.00–7.45 (4H, m), 7.45–7.95 (5H, m), 8.20–8.35 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.60–8.70 (1H, m), 10.49 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 423 $[\text{M}+\text{H}]$

10 実施例 5

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25–7.35 (2H, m), 7.35–7.74 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58–7.70 (1H, m), 7.87 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.12–8.25 (1H, m), 8.31 (1H, brs), 8.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.58–8.68 (1H, m), 10.80–11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 406 $[\text{M}+\text{H}]$

25 実施例 6

5-(3-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.02–7.08 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=4.4\text{ Hz}$, 7.5 Hz), 7.28–7.36 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.42–7.52 (1H, m), 7.88 (1H, dt, $J=1.6\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 8.22 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

10 実施例7

5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.84 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.04–7.12 (1H, m), 7.12–7.26 (1H, m), 7.26–7.43 (1H, m), 7.30–7.43 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.44–7.76 (1H, m), 7.78–7.90 (1H, m), 8.12–8.21 (1H, m), 8.21–8.30 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.43–8.65 (1H, m), 10.88 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例8

25 5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18–7.23 (2H, m), 7.26–7.36 (3H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.19–8.38 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 452 $[\text{M}+\text{H}]$

10 実施例 9

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-メタンスルホニルフェノールを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10–7.16 (1H, m), 7.17–7.25 (1H, m), 7.32 (1/2H, s), 7.38 (1/2H, s), 7.39–7.43 (1H, m), 7.65 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.83 (2H, dd, $J=8.8, 3.1\text{ Hz}$), 7.90 (1H, ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{ Hz}$), 8.23 (1H, brs), 8.32 (1H, brs), 8.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 10.84 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]$

25

実施例 10

5-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルを用いて、実施例 2 と同様の方

法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12 (1H, ddd, $J=8.6, 2.9, 1.5\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.6, 4.8\text{ Hz}$), 7.28 (1H, brs), 7.32 (1H, brs), 7.87 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J=7.7, 1.1\text{ Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=5.1, 1.8\text{ Hz}$), 10.80 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 439 [M+H]

実施例 11

5-(2-ホルミルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.92-7.58 (6H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, td, $J=7.6\text{ Hz}, 1.2\text{ Hz}$), 8.12-8.34 (3H, m), 8.39 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.55-8.67 (1H, m), 10.06 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 409 [M+H]

実施例 12

5-(2-カルボキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸を用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方

法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.83 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, ddd, $J=8.6, 2.9, 1.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=8.6, 4.8, 0.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=7.7, 4.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=2.9, 0.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)
- 10 ESI-MS (m/e) : 425 [$M+H$]

実施例 13

5-(2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 15 6-メチル-ピリジン-3-チオールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.05, 7.36 (t a u t o m e r, 1H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.44, 7.76 (t a u t o m e r, 1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.26-8.36 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 11.28-11.40, 11.40-11.50 (t a u t o m e r, 1H, b r s)
- 25

ESI-MS (m/e) : 412 [$M+H$]

実施例 14

5-(2-エトキシカルボニル-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニ

ルーフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

4 - メタンスルホニルルーフェノール、及び2 - ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 19 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3. 03 (3H, s), 4. 14 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6. 87 (1H, dd, $J=7.4, 6.3\text{ Hz}$), 7. 00 (2H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 7. 10 - 7. 17 (1H, m), 7. 14 (1/2H, brs), 7. 32 (1/2H, brs), 7. 37 - 7. 43 (2H, m) 7. 49 (1/2H, brs), 7. 67 (1/2H, brs), 7. 81 (2H, dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 7. 82 - 7. 90 (2H, m), 8. 36 - 8. 40 (1H, m), 8. 62 - 8. 64 (1H, m), 10. 85 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 530 $[\text{M}+\text{H}]$

15

実施例15

5 - (2 - ジメチルカルバモイルルーフェノキシ) - 6 - (4 - メタンスルホニルルーフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

20 実施例14で得られた4 - フルオロ - 5 - (4 - メタンスルホニルルーフェノキシ) - 2 - ニトロフェニルアミン、及び2 - ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを順次用いて、実施例14と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 58 - 3. 06 (9H, m), 6. 83 (1/3H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6. 86 (2/3H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 02 - 7. 11 (3H, m), 7. 12 - 7. 18 (2H, m), 7. 12 - 7. 18 (1/2H, m), 7. 23 - 7. 33 (1H, m), 7. 23 - 7. 33 (1/2H, m), 7. 36 - 7. 40 (1H, m), 7. 58 (1/3H, s), 7. 64 (2/3H, s), 7. 83 - 7. 90 (3H, m), 8. 34 - 8. 38 (1H, m), 8. 62 - 8. 64 (1H, m),

10. 58 (2/3H, brs), 10. 61 (1/3H, brs)

ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 16

5 5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メトキシフェノールを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 03 (3H, s), 3. 69 (3H, s),
10 6. 87-6. 95 (3H, m), 7. 00 (1/2H, s), 7. 08 (2H, dd, J=8. 9, 2. 8 Hz), 7. 08-7. 38 (1H, m), 7. 31 (1/2H, s), 7. 35 (1/2H, s), 7. 35-7. 38 (1H, m), 7. 64 (1/2H, s), 7. 83 (2H, dd, J=8. 9, 2. 8 Hz), 7. 87 (1H, dd, J=7. 8, 1. 6 Hz), 8. 3
15 3-8. 38 (1H, m), 8. 60-8. 62 (1H, m), 10. 62 (1/2H, brs), 10. 73 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 488 [M+H]

実施例 17

20 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズニトリルを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 6. 78 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 8
25 6 (2H, t, J=9. 6 Hz), 7. 09 (1H, dd, J=8. 4 Hz, 12. 8 Hz), 7. 37-7. 55 (4H, m), 7. 62-7. 92 (4H, m), 8. 40 (1H, d, J=8. 4 Hz), 8. 64 (1H, d, J=4. 0 Hz)

ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]

実施例 18

5 5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-フェノキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミド、及びフェノールを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 6.85-6.88 (4H, m), 6.97-7.14 (1H, m), 7.21-7.27 (3H, m), 7.31-7.37 (3H, m), 7.55 (1/2H, brs), 7.61 (1/2H, brs), 7.84 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.61 (1H, brs), 10.48 (1/2H, brs), 10.51 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 451 [M+H]

実施例 19

20 5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メチルスルファニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 4-メチルメルカプト-フェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 2.99 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 6.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.10-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.54 (1/2H, brs), 7.

6.0 (1/2H, brs), 7.84 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.59–8.61 (1H, m), 10.55 (1/2H, brs), 10.60 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

5

実施例 20

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メタンスルホニル-フェノールを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.03 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.88–6.93 (3H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.24 (1/2H, s), 7.34–7.42 (3H, m), 7.39 (1/2H, s), 7.45–7.52 (1H, m), 7.64 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.86–7.90 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 10.72 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

実施例 21

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メタンスルホニル-フェノールを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, brs), 3.03 (3H, s), 3.08 (3H, brs), 6.81 (2H, d, $J=8.1$ Hz),

6. 95 (2H, d, J=8.4 Hz), 7. 26 (1/2H, brs), 7. 32 (2H, d, J=8.1 Hz), 7. 39 (1H, dd, J=7.7, 4.9 Hz), 7. 64 (1/2H, brs), 7. 66 (1/2H, brs), 7. 79 (2H, d, J=8.4 Hz), 7. 87 (1H, ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Hz), 8. 37 (1H, d, J=7.7 Hz), 8. 63 (1H, d, J=4.9 Hz), 10. 77 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 22

10 5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-メトキシ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メトキシフェノールを用いて、実施例19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3. 00-3. 07 (6H, m), 3. 76 (3/2H, s), 3. 77 (3/2H, s), 6. 74-6. 86 (4H, m), 6. 91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7. 05 (1/2H, brs), 7. 19 (1/2H, brs), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7. 43 (1/2H, brs), 7. 58 (1/2H, brs), 7. 83 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 8. 33 (1H, dd, J=7.7, 3.7 Hz), 8. 58-8. 61 (1H, m), 10. 58 (1/2H, brs), 10. 79 (1/2H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例 23

25 5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体と

して得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 6.93–7.13 (4H, m), 7.37–7.45 (2H, m), 7.41 (1H x 1/2, s), 7.56 (1H x 1/2, s), 7.64 (1H x 1/2, s), 7.67–7.75 (1H, m), 7.77–7.84 (1H, m), 7.81 (1H x 1/2, s), 8.02–8.06 (1H, m), 8.12–8.20 (1H, m), 8.27–8.33 (1H, m), 8.82–8.87 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 452 [M+H]

10 実施例 24

5-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(2-エトキシカルボニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.01 (3H, br s), 3.07 (3H, br s), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.80–6.91 (3H, m), 7.08–7.14 (1H, m), 7.12 (1/2H, br s), 7.18 (1/2H, br s), 7.26–7.41 (4H, m), 7.49 (1/2H, br s), 7.61 (1/2H, br s), 7.84–7.87 (2H, m), 8.34–8.38 (1H, m), 8.61–8.62 (1H, m), 10.85 (1/2H, br s), 10.95 (1/2H, br s)

ESI-MS (m/e): 523 [M+H]

25

実施例 25

5-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例 19 と同様の方

法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64–3.08 (12H, m), 6.81 (1/2H, s), 6.85 (1/2H, s), 6.94 (1H, dd, $J=$
 5 8.8, 2.7 Hz), 7.08 (1/2H, s), 7.12 (1/2H, s), 7.21 (1/2H, s), 7.24 (1/2H, s), 7.25–7.29 (2H, m), 7.30–7.34 (1H, m), 7.35–7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.83–7.88 (1H, m), 8.33–8.38 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=$
 10 4.9 Hz), 10.52 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

実施例 26

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェ
 15 ノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-アセチルフェノールを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3/2H, s), 2.40 (3/2H, s), 3.00 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.76–6.
 20 84 (3H, m), 7.05–7.11 (1H, m), 7.15–7.25 (1H, m), 7.26–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (2H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.63 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.86–7.90 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.65 (1H,
 25 s), 10.73 (1Hx1/2, brs), 10.88 (1Hx1/2, brs)
 ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 27

5 - (4-アセチルフェノキシ) - 6 - (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-アセチルフェノールを用いて、実施例19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.98 (3H, br s), 3.09 (3H, br s), 6.70-6.90 (4H, m), 7.23 (1/2H, s), 7.34 (1/2H, s), 7.26 (1/2H, s), 7.33-7.35 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.65 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s) 7.86-7.91 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 10.85 (1/2H, br s), 10.95 (1/2H, br s)

ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例28

5 - (2-シアノフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 - (4-シアノフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンゾニトリル、及び4-ヒドロキシベンゾニトリルを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, td, $J=7.6\text{ Hz}$, 7.4 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.47-7.58 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.88 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10.58 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 430 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 29

5 - (2-シアノフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 - (3-シアノフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例 28 で得られた 4-フルオロ-5 - (2-シアノフェノキシ) - 2-ニトロフェニルアミン、及び 3-ヒドロキシーベンゾニトリルを用いて、実施例 28 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.93-6.84 (1H, m), 6.96-7.12 (3H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 7.89 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 430 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 30

5 - (2-シアノフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 - (4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

4-ヒドロキシエチルフェノールを用いて、実施例 29 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.19-7.21 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63-7.73 (3H, m), 8.11 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 449 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 3 1

5- (4-シアノ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6- (1-オキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

1-オキシ-ピリジン-3-オール、及び4-シアノ-フェノールを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.86-6.90 (2H, m), 7.11 (1/2H, ddd, $J=7.3, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.13 (1/2H, ddd, $J=7.3, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.18 (1/2H, dd, $J=7.3, 4.8\text{ Hz}$), 7.20 (1/2H, dd, $J=7.3, 4.8\text{ Hz}$), 7.36-7.41 (1H, m), 7.37 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.60 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 8.20 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.21 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.30 (1/2H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.32 (1/2H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.65-8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 422 $[\text{M}+\text{H}]$

20 実施例 3 2

2-ピラジン-2-イル-5, 6-ビス (ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾールの製造

実施例1 (工程3) で得られた4, 5-ビス- (ピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミン15mgのピリジン1ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸7.7mg、及び1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩20mgを加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をオキシ塩化リン1mlに懸濁させ、反応液を100度にて一終夜撹拌し

た。オキシ塩化リンを減圧留去した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1+0、

5 1%アンモニア水)にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 7.20–7.82 (6H, m), 8.11 (2H, s), 8.20–8.28 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.47 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 383 [M+H]

10

実施例 33

5 – (4-メタンスルホニルフェノキシ) – 2-ピラジン – 2-イル – 6 – (ピリジン – 3-イルオキシ) – 1H-ベンズイミダゾール

実施例 9 で得られた 4 – (4-メタンスルホニルフェノキシ) – 5 – (ピリジン – 3-イルオキシ) – ベンゼン – 1, 2-ジアミンを用いて、実施例 32 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.91 (3H, s), 3.04 (3H, d, J = 1, 6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14–7.18 (1H, m), 7.19–7.25 (1H, m), 7.35 (1/2H, s), 7.41 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.73 (1/2H, s), 7.84 (2H, dd, J = 9.0, 1, 6 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 7.1, 2.7 Hz), 8.32–8.35 (1H, m), 8.59–8.62 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.63–9.64 (1H, m), 10.91 (1H x 1/2, brs), 10.8 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e): 460 [M+H]

実施例 34

5- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -6- (2-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例20で得られた4- (4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -5- (2-メタンスルホニル-フェノキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例32と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.05 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.80-6.91 (3H, m), 6.89-6.95 (3H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.20 (1/2H, s), 7.35-7.39 (2H, m), 7.35-7.39 (1/2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.66 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.67 (1H, dd, $J=2.4, 2.0\text{ Hz}$), 9.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.65 (1/2H, brs), 10.74 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e): 530 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例35

5- (2-シアノ-フェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール

実施例17で得られた4- (2-シアノ-フェノキシ) -5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例32と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.09 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.96-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, td, $J=7.6\text{ Hz}, 1.0\text{ Hz}$), 7.54-7.58 (1H, m), 7.64 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}, 7.8\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=3.$

5 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.81-8.85 (1H, dd, J=1.6 Hz, 2.7 Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 484 [M+H]

5

実施例 36

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 16 で得られた 4-(2-メトキシフェノキシ)-5-(4-メタ
10 ンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例
32 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.71 (3H, d, J=3.1 Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.00 (1/2H, s), 7.06-7.14 (3H, m), 7.34 (1/2H, s), 7.36 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.85 (2H, dd, J=9.0, 3.1 Hz), 8.56-8.59 (1H, m), 8.65 (1H, dd, J=4.3, 2.7 Hz), 9.57-9.61 (1H, m), 10.24 (1H x 1/2, br s), 10.34 (1H x 1/2, br s)

20 ESI-MS (m/e) : 489 [M+H]

実施例 37

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 20 で得られた 4-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びチアゾール-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 1 (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.96 (3H, br s), 3.05 (3/2H, br s), 3.08 (3H, br s), 6.87–6.93 (3H, m), 7.13 (1/2H, br s), 7.16–7.23 (1H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.45–7.53 (1H, m), 7.51 (1/2H, br s), 7.54–7.56 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 7.94 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 535 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 38

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリダジン-3-イル-6-(4-メタン
スルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 17 で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-メタン
 15 スルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 15 mg の N-メチル
 ピロリドン 0.3 ml 溶液に、ピリダジン-3-カルボン酸 3.3 mg、
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15 mg、及び 1-(3-ジメチルアミ
 ノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 15 mg を順次加え、反
 応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹
 20 水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を N-メチルピロリドン 0.
 2 ml に溶解し、三トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム 5 mg を加
 え、反応液を 140 度にて一終夜攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロ
 マトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-ア
 セトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラク
 25 ションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.70–7.80 (2H, m), 7.87 (

2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.96–8.02 (1 H, m), 8.58 (1 H, br s), 9.36 (1 H, br s)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

5 実施例 39

5-(2-シアノフェノキシ)-2-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 [1, 2, 5]-チアジアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 38 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.09 (3 H, s), 6.90 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.98 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.19 (1 H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.56 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.64
15 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.72 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 9.39 (1 H, s)

ESI-MS (m/e): 490 [M+H]

実施例 40

20 5-(2-シアノフェノキシ)-2-(2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

25 2H-[1, 2, 3]-トリアゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 38 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.12 (3 H, s), 6.91 (1 H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.98 (2 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.20 (1 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.56 (1 H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1 H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.70 (1 H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 7.

8.7 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.52 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 473 [M+H]

実施例 4 1

5 5-(2-シアノフェノキシ)-2-フラザン-3-イル-6-(4-メタン スルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

フラザン-3-カルボン酸を用いて、実施例 3 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

10 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.06 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

ESI-MS (m/e): 474 [M+H]

15

実施例 4 2

5-(2-シアノフェノキシ)-2-(4H-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

20 [1, 2, 4]-トリアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 3 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.07 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.73 (1H, s)

25 ESI-MS (m/e): 473 [M+H]

実施例 4 3

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 5 で得られた 5 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
5 イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール 3. 5
mg の 80 % 硫酸溶液を、反応液を 50 度にて終夜攪拌した。反応混合物を、
逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS - AS - 360 - CC (YMC 社製)
) 移動相 : 水 - アセトニトリル - 0. 1 % トリフルオロ酢酸] にて精製し、得
られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色固体
10 として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5. 59 (1H, br s), 6. 80 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$, 0. 8 Hz), 7. 01 - 7. 48 (7H, m), 7. 88 (1H, td, $J=8. 0\text{ Hz}$, 2. 0 Hz), 8. 16 (1H, dd, $J=8. 4\text{ Hz}$, 2. 0 Hz), 8. 21 (1H, s), 8. 27 - 8. 85
15 (1H, m), 8. 38 (1H, d, $J=8. 0\text{ Hz}$), 8. 63 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$)

ESI - MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例 4 4

20 5 - (4 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 7 で得られた 5 - (4 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾールを用い
て、実施例 4 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
25 わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6. 82 (2H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 13 (1H, ddd, $J=8. 4$, 2. 6, 1. 5 Hz), 7. 17 (1H, dd, $J=8. 4$, 4. 8 Hz), 7. 13 - 7. 20 (1H, m), 7. 30 - 7. 37 (1H, m), 7. 38 (1H, ddd, $J=7. 7$, 4. 4,

1. 1 Hz), 7. 71 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 87 (1H, d
dd, J=7. 7, 7. 7, 1. 8 Hz), 8. 16 (1H, dd, J=2.
6, 0. 7 Hz), 8. 25 (1H, dd, J=4. 8, 1. 5 Hz), 8.
39 (1H, ddd, J=7. 7, 1. 1, 0. 7 Hz), 8. 61 (1H,
5 ddd, J=4. 4, 1. 8, 0. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例 45

10 5-(4-カルバモイル-フェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキ
シ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 7 で得られた 4-(4, 5-ジアミノ-2-(ピリジン-3-イルオ
キシ)-フェノキシ)-ベンゾニトリルを用いて、実施例 37、及び実施例 4
3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を得た。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6. 01 (2H, br s), 6. 82-6. 86
(2H, m), 7. 13 (1H, ddd, J=8. 4, 2. 9, 1. 5 Hz),
7. 18 (1H, dd, J=8. 4, 4. 6 Hz), 7. 29 (1/2H,
s), 7. 30 (1/2H, s), 7. 52-7. 54 (1H, m), 7. 9
2 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 61 (1/2H, s), 7. 64 (1
20 /2H, s), 7. 70-7. 75 (2H, m), 7. 92 (1H, d, J=
2. 9 Hz), 8. 21 (1H, d, J=2. 9 Hz), 8. 29 (1H, d
d, J=4. 6, 1. 5 Hz)
ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

25 実施例 46

5-(4-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-
(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 28 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2
-イル-6-(4-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用い

て、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.86 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$),
 5 7.45–7.74 (4H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.91 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.99 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$),
 8.30 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.74 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 466 [$M+H$]

10 実施例 47

5-(3-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 29 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(3-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.78–6.96 (1H, m), 6.96–7.08 (1H, m), 7.08–7.20 (1H, m), 7.30–7.70 (7H, m), 7.88–8.08 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 466 [$M+H$]

実施例 48

25 5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 17 で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることで、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.12 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=4.3\text{ Hz}$, 7.0 Hz), 7.64 (2H, brs), 7.83 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=7.0\text{ Hz}$, 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 501 [M+H]

10

実施例 49

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 35 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることで、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.05 (3H, s), 5.80 (1H, brs), 6.82 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.95-7.00 (3H, m), 7.17 (2H, q, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.36-7.39 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.81-7.85 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.80 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

25

実施例 50

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 31 で得られた 5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-

2-イル-6-(1-オキシーピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例43と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.82-6.86 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.41 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.65 (1/2H, s), 7.71-7.75 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.22-8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.64-8.67 (1H, m),
 10 ESI-MS (m/e): 440 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例51

5-(3-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例6で得られた5-(3-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例43と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, ddd, $J=0.8, 3.4, 10.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=1.9, 3.4\text{ Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=10.3\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=7.2, 10.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, ddd, $J=0.8, 3.8, 11.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dt, $J=3.0, 11.0\text{ Hz}$), 8.29 (1
 20 H, dt, $J=0.4, 11.0\text{ Hz}$), 8.37-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, dt, $J=0.4, 3.8\text{ Hz}$)
 25 ESI-MS (m/e): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例52

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

実施例 28 で得られた 4 - フルオロ - 5 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び 4 - ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミド
5 を用いて、実施例 1 及び実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, brs), 3.07 (3H, brs), 5.72 (1H, brs), 6.76 - 6.83 (3H, m), 6.97 (1/2H, brs), 7.09 (1/2H, dd, $J=7.7, 7.7$
10 Hz), 7.11 (1/2H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz), 7.14 (1/2H, s), 7.30 - 7.35 (3H, m), 7.37 - 7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=7.7, 7.7, 1.5$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.
15 38 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.61 - 8.62 (1H, m), 10.99 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 53

20 5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

実施例 52 で得られた 4 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 5 - ビス - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンを用いて、
25 実施例 37 及び実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 5.91 (1/2H, brs), 6.00 (1/2H, brs), 6.75 - 6.82 (3H, m), 6.93 (1/2H, brs), 7.07 - 7.13 (1H, m), 7.17 (1H, brs), 7.25 (1/2H, br

s), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.92-7.93 (1H, m), 8.11 (1/2H, d, J=6.6 Hz), 8.13 (1/2H, d, J=6.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 500 [M+H]

実施例 5 4

5- (2-カルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6- (4- (2- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセトキシ) -エチル) -フェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 で得られた 5- (2-シアノ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6- (4- (2-ヒドロキシエチル) -フェノキシ) -1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.94 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.17 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 563 [M+H]

実施例 5 5

5- (4-カルバモイル-フェノキシ) -6- (4-ジメチルカルバモイル-

フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイル-
フェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 4-ヒドロキシーベンゾニ
トリルを用いて、実施例 1 及び実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又
5 はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.80-6.86 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m),
7.31 (1/2H, s), 7.35 (1/2H, s), 7.38-7.41 (1H, m), 7.66-7.70 (3H, m), 7.86-7.91 (1H,
10 m), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 10.89 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 56

15 5-(4-メチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-
6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 10 で得られた 5-(4-メトキシカルボニル-2-ピリジン-2-
イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.0
mg のメタノール 1 ml 溶液に、40%メチルアミンメタノール溶液 0.05
20 ml を加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去した後、分取
用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744
(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化
合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.96 (3/2H, s), 2.97 (3/2H,
25 s), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.14-7.23 (2H,
m), 7.36 (1H, brs), 7.40 (1H, dd, $J=7.7, 4.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, brs), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),
7.90 (1H, dd, $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.37 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)

z), 8.63 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 438 [M+H]

実施例 57

5 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 14 で得られた 5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 56 と同様の方法、これに準じた方法又は
10 これらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.73 (3/2H, s), 2.74 (3/2H, s), 3.03 (3H, s), 6.74-6.79 (1H, m), 6.89-7.6.96 (2H, m), 7.01 (1/2H, brs), 7.09-7.15 (1H, m), 7.17 (1/2H, brs), 7.30 (1/2H, brs), 7.40 (1/2H, brs), 7.40-7.44 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.82 (2H, dd, J=8.2, 6.7 Hz), 7.88-7.93 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.66 (1H, s), 11.09 (1/2H, brs), 11.12 (1/2H, brs)

20 ESI-MS (m/e) : 515 [M+H]

実施例 58

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 24 で得られた 5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 56 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, d, J=3.5 Hz), 2.9

9 (3H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.75–6.86 (3H, m), 7.00–7.14 (1H, m), 7.15–7.27 (1/2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.27–7.32 (1/2H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87–7.91 (1H, m), 8.11–8.17 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s), 11.01 (1H, brs)
 5 ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

実施例 59

10 5-(2-メチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 1 (工程 2) で得られた 3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピリジン、及び 2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例 1 及び実施例 56 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
 15 組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70–8.80 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25–7.44 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.82 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.18–8.26 (1H, m), 8.26–8.36 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.6 (1H, brs)
 20 ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

実施例 60

25 5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例 17 で得られた 5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノ-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ール 30 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 30 mg、及び塩化マグネシウム 32 mg を加え、反応液を 170 度にて 24 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.11 (3H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.58-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.08-8.16 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 526 $[\text{M}+\text{H}]$

15

実施例 61

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 17 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 25 mg のエタノール 2 ml 溶液に、50% ヒドロキシルアミン水溶液 0.1 ml を加え、反応液を 50 度にて 1 終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=5/1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.

4.7 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 4.3 Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.96 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例 6 2

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 6 1 で得られた 5-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 8 mg を N-メチルピロリジノン 0.25 ml 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 10 mg を加え、反応液を 70 度にて 4 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色固体として得た。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.12 (3H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 7.19 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.91-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

25 ESI-MS (m/e) : 542 [M+H]

実施例 6 3

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イルフェノキシ)-1H-

ベンズイミダゾール

実施例 6 1 で得られた 5 - (2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) -
 フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェ
 ノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール 8 m g の N - メチルピロリジノン 0 . 2
 5 m l 溶液に、オルトギ酸エチル 0 . 5 m l を加え、反応液を 1 0 0 度にて 3
 時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー [O D S - A S
 - 3 6 0 - C C (Y M C 社製) 移動相 : 水 - アセトニトリル - 0 . 1 % トリフ
 ルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分
 取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l TM 6 0 F ₂₅₄、A r t 5 7 4
 10 4 (メルク社製)、クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1) にて精製し、表題
 化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (C D C l ₃) δ : 3 . 0 3 (3 H, s), 6 . 8 5 - 6 . 9 7 (3
 H, m), 7 . 2 3 (1 H, t, J = 7 . 8 H z), 7 . 4 0 - 7 . 4 5 (3
 H, m), 7 . 6 8 - 7 . 7 4 (3 H, m), 7 . 9 1 (1 H, t, J = 7 .
 15 8 H z), 8 . 0 3 (1 H, d, J = 7 . 8 H z), 8 . 4 2 (1 H, d, J
 = 7 . 8 H z), 8 . 6 5 - 8 . 6 8 (2 H, m)
 E S I - M S (m / e) : 5 2 6 [M + H]

実施例 6 4

20 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 5 で得られた 5 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾールを用い
 25 て、実施例 6 1 と同様の方法で得られた 5 - (2 - (N - ヒドロキシカルバム
 イミドイル) - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (ピリジン - 3
 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール 2 0 m g のピリジン 0 . 5 m l 溶
 液に、無水酢酸 0 . 3 m l を加え、反応液を 6 0 度にて終夜攪拌した。溶媒を
 減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l TM 6 0

F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 6.80–7.00 (1H, m), 7.00–7.30 (4H, m), 7.30–7.44 (2H, m), 7.44–7.68 (1H, m), 7.86 (1H, td, J=7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J=2.0 Hz, 7.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.60 (1H, d, J=4.8 Hz)

ESI-MS (m/e): 463 [M+H]

10 実施例 65

5-(4-メチル-ピリジン-3-スルホニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 13 で得られた 5-(2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 42 mg のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液に、OXONE 92 mg、及び水 0.1 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.63 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.44–7.50 (3H, m), 7.93 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.09–8.14 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36–8.41 (2H, m), 8.60, 8.61 (tautomer, 1H, s), 8.68 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.93, 8.95 (tautomer, 1H, d, J=2.0 Hz)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

実施例 6 6

5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

5

実施例 4 8 で得られた 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール 8.0 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 15 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS - AS - 360 - CC (YMC 社製) 移動相：水 - アセトニトリル - 0.1 % トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を黄色固体として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.12 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.69 - 7.76 (2H, m), 7.84 - 7.86 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)

15

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

20

実施例 6 7

4 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

25 (工程 1)

5 - フルオロ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 2 - ニトロアニリンの合成

2 - メトキシフェノール 1.64 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 528 mg を加え、反応液を同温度にて 30 分間攪

拌した。続いて、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1978年 第43巻、6号、1241頁-1243頁に記載されている方法にて合成した3, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン1.91gを加え、反応液を室温にて2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1~4/1) にて精製し、表題化合物を橙色固体として得た。

(工程2)

- 10 3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

5-フルオロ-3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリン3.03gのジメチルホルムアミド30ml溶液に、3-ヒドロキシピリジン1.24g、及び炭酸カリウム5.42gを加え、反応液を90度にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1~1/2) にて精製し、表題化合物を橙色固体として得た。

(工程3)

- 20 3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン1.33gのメタノール20ml溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒1gを加え、反応液を水素雰囲気下、4時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を淡橙色油状物質として得た。

(工程4)

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリ

ジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

- 3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 59 mg のニトロベンゼン 0.5 ml 溶液に、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 0.026 ml を 120 度にて加え、反応液を同温度にて 1 時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744（メルク社製）、クロロホルム/メタノール=20/1）にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.79 and 3.83 (total 3H, each s), 6.20-7.40 (9H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.24-8.65 (4H, m), 10.68-10.94 (1H, m)

- ESI-MS (m/e): 411 [M+H]

実施例 68

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 4-フルオロフェノール、及び 3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 67 と同様の方法で合成した 3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 46.7 mg のピリジン 2 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 18.6 mg 及び 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 57.5 mg を加え、反応液を終夜攪拌した後、ピリジンを減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、アミド体の混合物を黄色油状物質として得た。得られたアミド体の混合物をトルエン 3 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 28 mg を加え、反応液を 120 度にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希

釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.35 and 6.53 (total 1H, each d, J=2.0 Hz), 6.77–7.31 (7H, m), 8.32–8.40 (2H, m), 8.54 and 8.56 (total 1H, each d, J=1.8 Hz), 8.61 and 8.64 (total 1H, each d, J=2.6 Hz), 9.59 and 9.69 (total 1H, each d, J=1.5 Hz), 10.60 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 69

15 6-(4-メトキシフェノキシ)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例 67 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.73 and 3.74 (total 3H, each s), 3.81 (3H, s), 6.31–7.39 (9H, m), 7.78–7.88 (1H, m), 8.30 and 8.41 (total 1H, each d, J=7.8 Hz), 8.59 and 8.73 (total 1H, each d, J=4.5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 70

6-(4-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジ

ン-2-イルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

ピリジン-2-チオール、及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 and 3.81 (total 3H, each s), 6.86-7.50 (10H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.32-8.62 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 427 [M+H]

10 実施例71

6-(3-メトキシフェノキシ)-4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例67(工程2)で得られた3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン、及び3-メトキシフェノールを用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (3H, s), 3.79 and 3.84 (total 3H, each s), 6.24-7.23 (10H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.79-7.89 (1H, m),
20 8.37 and 8.53 (total 1H, each d, $J=7.5$ Hz), 8.56-8.65 (1H, m), 10.53-10.83 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 440 [M+H]

25 実施例72

4-(2-メトキシフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例67(工程3)で得られた3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び2-チア

ゾールカルボキサアルデヒドを用いて、実施例 67 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.78 and 3.82 (total 3H, each s), 6.20 and 6.44 (total 1H, each s), 6.68–7.28 (7H, m), 7.43–7.53 (1H, m), 7.88–7.98 (1H, m), 8.29–8.41 (2H, m), 10.90–11.10 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 417 [$M+H$]

10

実施例 73

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノールを用いて、実施例 67 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.18–6.78 (2H, m), 6.98–7.42 (8H, m), 7.72–7.90 (1H, m), 8.22–8.66 (3H, m), 11.3 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 399 [$M+H$]

20

実施例 74

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノールを用いて、実施例 67 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.39 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.17–7.25 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.4, 4.7\text{ Hz}$), 7.45 (1H, ddd, $J=8.4, 2.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=7.7, 4.9\text{ Hz}$)

z)、7.96 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.8$ Hz)、8.22 (1H, d, $J=7.7$ Hz)、8.33 (1H, dd, $J=4.7, 1.5$ Hz)、8.38 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、8.69 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 1.1$ Hz)

5 ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

実施例 7 5

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 3-フルオロフェノールを用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.47-6.98 (5H, m), 7.19-7.39 (4H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 8.29-8.48
15 (3H, m), 8.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

実施例 7 6

2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

20 3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.07 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.54 (1H, ddd, $J=7.6$ Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 7.98 (1H, td, $J=7.6$ Hz, 2.0 Hz), 8.10-8.40 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.48-8.60 (2H, m), 8.66 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.70-8.82 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 382 [M+H]

実施例 7 7

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 5 2-シアノフェノール、及び2-ヒドロキシピリジンを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.60-7.40 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=6.4\text{ Hz}$, 5.2 Hz), 7.15 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.0\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.58-7.70 (2H, m), 7.70-7.90 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=4.8\text{ Hz}$, 1.2 Hz), 8.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10.40-11.00 (1H, m)
10
15 ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 7 8

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 20 2-シアノフェノールを用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。
- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.55 (1/2H, s), 6.69 (1/2H, s), 6.70-7.55 (8H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.26-8.48 (3H, m), 8.55-8.64 (1H, m), 10.8-11.4 (1H, m)
25 ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

実施例 7 9

4-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルを用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.70 (3H, s), 6.38 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.50-7.75 (3H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 7.99 (1H, dd, $J=7.6\text{ Hz}$, 1.2 Hz), 8.07 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.27-8.58 (3H, m), 8.72-8.88 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例80

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシアセトフェノンを用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=1.2, 8.2\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=1.2, 7.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=1.0, 7.5\text{ Hz}$), 7.53-7.62 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=4.7, 7.8\text{ Hz}$), 7.76-7.82 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.0, 8.2\text{ Hz}$), 8.10 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.50-8.52 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 8 1

4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H -

5 ベンズイミダゾール

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンを用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (3H, s), 6.02 - 7.40 (8
10 H, m), 7.84 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 8.33 - 8.50 (2H, m), 8.52 - 8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 412 [$M + H$]

15 実施例 8 2

6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン、及び 4 - ヒドロ
20 キシ - N, N - ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 and 3.09 (total 6H, each s), 3.60 and 3.64 (total 3H, each s), 6.08 - 6.15 (1H, m), 6.42 and 6.64 (total 1H, each s), 6.82 - 7.41 (8H, m), 7.80 - 7.88 (1H, m), 8.36 and 8.45 (total 1H, each d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.59 and 8.64 (total 1H, each d, $J = 4.5 \text{ Hz}$)
25

ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例 8 3

4- (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-ジ
5 メチルカルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズ
イミダゾール

2-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシピリジン、及び4-ヒドロキシ-
N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これ
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡
10 黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 and 3.09 (total 6H,
each s), 6.36 and 6.48 (total 1H, each
s), 6.84-7.67 (9H, m), 7.83 and 7.88 (to
total 1H, each t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.99 and 8.0
15 0 (total 1H, each d, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.40 and
8.42 (total 1H, each d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.61
and 8.64 (total 1H, each d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 518 [M+H]

20 実施例 8 4

6- (2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル) -2- (ピリジン-
2-イル) -4- (ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び6-メチルピリジン-3-チオールを順次用
いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
25 合わせるにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 6.66-6.80 (1
H, br s), 7.05 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20-7.28
(3H, m), 7.32 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=2.0\text{ Hz}$,
8.0 Hz), 7.81 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.32-8.

4.0 (3H, m), 8.44 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 11.70–12.0 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 412 [M+H]

5 実施例 85

4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 3.18 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.92–7.08 (3H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10–7.20 (2H, m), 7.36–7.50 (4H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.89 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=3.9$ Hz)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

実施例 86

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.92–7.00 (3H, m), 6.96 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.10–7.24 (4H, m), 7.36–7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.63

(1H, d, J=7.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 469 [M+H]

実施例 87

5 4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-(メタンスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.08 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18-7.57 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=3.1, 8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.06 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.64 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.71 (1H, d, J=7.6 Hz)

15 ESI-MS (m/e) : 476 [M+H]

実施例 88

20 4-(2-(1-ヒドロキシーエチル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(1-ヒドロキシーエチル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.26 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.34 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.7, 7.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 7.4 Hz), 8.04 (1H,

d t, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
 8.80 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

5 実施例 89

4-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-
6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(メタンスルホニル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方

10 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (3H, s), 3.14 (3H, s),
 3.49 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.11
 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), $7.$
 $32-7.40$ (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), $7.$
 15 48 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=4.9, 7.$
 8 Hz), 7.63 (1H, dd, $J=1.8, 7.9\text{ Hz}$), 8.00 (1
 H, d t, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=1.8,$
 8.0 Hz), 8.52 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d,
 $J=4.9\text{ Hz}$)

20 ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 90

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-
(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

25 2-ヒドロキシアセトフェノン、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 3.10 (3H, s),
 3.20 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.$

2 Hz), 7.15–7.22 (2H, m), 7.35 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.60–7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.08–8.14 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.75–8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 9 1

4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s), 3.06 (6H, s), 3.17 (3H, s), 6.91–6.94 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06–7.10 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.28–7.39 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=3.9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

実施例 9 2

4-(2, 5-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 5-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s),

6. 52-6. 55 (1H, m), 6. 90-6. 99 (2H, m), 7. 02 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 10 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 16-7. 24 (1H, m), 7. 42 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 54-7. 60 (1H, m), 8. 06 (1H, dt, J=1. 6, 7. 8 Hz), 8. 61 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 72 (1H, d, J=4. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 9 3

10 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 4-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3. 00 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 6. 31 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 02 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 10-7. 25 (2H, m), 7. 28-7. 40 (1H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 49-7. 52 (1H, m), 7. 98 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 34 (1H, d, J=7. 9 Hz), 8. 74 (1H, d, J=3. 9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 9 4

25 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3. 02 (3H, s), 3. 14 (3H, s),

6. 39 (1H, s), 7. 00 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 06 –
 7. 18 (3H, m), 7. 20–7. 25 (1H, m), 7. 41 (2H,
 d, J=8. 6 Hz), 7. 48–7. 51 (1H, m), 7. 99 (1H,
 dt, J=1. 6、7. 8 Hz), 8. 59 (1H, d, J=8. 2 Hz),
 5 8. 70 (1H, d, J=4. 3 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 9 5

4 – (2 – メトキシ – フェノキシ) – 2 – (ピリジン – 2 – イル) – 6 –
 10 (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 1H – ベンズイミダゾール

4 – (メタンスルホニル) フェノールを用いて、実施例 7 1 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 03 (3H, s), 3. 79 (3H, s),
 15 6. 32 (1H, s), 6. 92–6. 99 (1H, m), 7. 00 (1H,
 s), 7. 06 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 10–7. 22 (3H,
 m), 7. 38–7. 43 (1H, m), 7. 83 (2H, d, J=8. 6 Hz),
 7. 90 (1H, t, J=7. 8 Hz), 8. 50 (1H, d, J=7.
 8 Hz), 8. 64 (1H, d, J=4. 7 Hz)
 20 ESI-MS (m/e) : 488 [M+H]

実施例 9 6

6 – (4 – ジメチルカルバモイル – フェノキシ) – 4 – (1 – エチル – 2 – オ
キソ – 1, 2 – ジヒドロ – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 2 – ピリジン – 2 –
 25 イル – 1H – ベンズイミダゾール

1 – エチル – 3 – ヒドロキシ – 1H – ピリジン – 2 – オン、及び 4 – ヒドロ
 キシー – N, N – ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例 6 7 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.02 and 3.09 (total 6H, each s), 4.06 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.15 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.40–7.42 (9H, m), 7.78–7.86 (1H, m), 8.32–8.42 (1H, m), 8.57–8.66 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 496 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 97

6 – (6-メチル-ピリジン-3-イルファニル) – 4 – (4-メチル-4H – [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) – 2 – (ピリジン-2-イル) – 1H-ベンズイミダゾール

4-メチル-4H – [1, 2, 4] トリアゾール-3-チオール、及び6-メチル-ピリジン-3-チオールを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20–7.24 (1H, br s), 7.42–7.46 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.66–7.68 (1H, br s), 7.91 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.32–8.38 (3H, m), 8.70 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 98

4 – (4-フルオロ-フェノキシ) – 2 – (5-メチル-イソオキサゾール-3-イル) – 6 – (ピリジン-3-イルオキシ) – 1H-ベンズイミダゾール

5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例68と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.82 (1H, brs), 7.14–7.24 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.2, 4.7\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$),
 5 8.36 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 403 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 99

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
 10

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.72 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.05–7.13 (2H, m), 7.17 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36–7.43 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)
 20 ESI-MS (m/e): 402 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 100

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩
 25

特許EP 0726260に準じた方法及びこれらと常法とを組み合わせることにより、合成した3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.70 (3H, s), 6.44 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.15–7.27 (4H, m), 8.39 (1H, dd, $J=4.5, 1.5\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)

5 ESI-MS (m/e) : 420 [M+H]

実施例 101

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-イソオキサゾール-3-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 イソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 6.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.02–7.20 (5H, m), 7.51 (1H, dd, $J=4.4\text{ Hz}, 8.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}, 8.4\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)
 15 ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]

20 実施例 102

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-4-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ピリミジン-4-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 6.98–7.40 (8H, m), 8.30–8.50 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40–11.00 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 103

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

5 ピリミジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.42 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.10-7.30 (5H, m), 7.36-7.60 (2H, m), 8.22-8.42 (2H, m), 8.90-9.10 (1H, m), 9.20 (1H, s)

10 ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

実施例 104

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.44 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.05-7.18 (4H, m), 7.25 (2H, s), 7.39 (1H, dd, $J=3.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, 4.4 Hz), 8.29 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 388 [M+H]

25 実施例 105

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例 68 と

同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.98–4.38 (3H, m), 6.38–6.60 (1H, m), 6.60–6.80 (1H, m), 6.80–7.40

5 (8H, m), 8.20–8.44 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 402 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 106

10 4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-1H-ベンズイミダゾール

参考例 1 の方法で合成した [1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.42 (1H, s), 6.90–7.23 (5H, m), 7.39–7.50 (2H, m), 8.25–8.32 (2H, m), 8.86 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 406 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 107

20 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピラジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び 4-(メタンスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.19–7.24 (2H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.93 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.70–8.75 (1H, m), 8.77–8.82 (1H, m), 9.55–9.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 108-1、108-2

4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピ
 5 リジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダ
ゾール、及び4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジ
ン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾー
ル

3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、及びピ
 10 コリン酸を順次用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピ
リジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダ
ゾール

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.10-7.35 (8H, m), 7.77-7.
 8.4 (1H, m), 8.30-8.41 (3H, m), 8.53 (1H, d,
 $J=4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 398 [M+H]

20 4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イ
ル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 and 3.99 (total 3H,
 each s), 6.25 and 6.45 (total 1H, each
 s), 6.80-7.45 (6H, m), 7.79-7.90 (1H, m),
 25 8.00 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.30-8.63 (4H, m)

ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例 109-1、109-2

6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-メトキシ-ピリ

ジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 5 3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及びピコリン酸を順次用いて、実施例108-1、108-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

10 6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.03 and 3.08 (total 6H, each s), 3.95 and 4.00 (total 3H, each s), 6.27 and 6.47 (total 1H, each d, J=1.8Hz), 6.80-7.45 (8H, m), 7.80-7.91 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.38 and 8.48 (total 1H, each d, J=7.8Hz), 8.61 and 8.64 (total 1H, each d, J=4.8Hz)
ES I-MS (m/e): 482 [M+H]

20

6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 ¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.03 and 3.08 (total 6H, each s), 6.18 and 6.23 (total 1H, each t, J=7.0Hz), 6.52 and 6.73 (total 1H, each d, J=1.8Hz), 6.80-7.42 (8H, m), 7.79 and 7.84 (total 1H, each t, J=7.8Hz), 8.37 and 8.40 (total 1H, each d, J=7.8H

z), 8.56 and 8.57 (total 1H, each d, J = 5.0 Hz)

ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

5 実施例 110

4-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

10 実施例 78 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.48-7.60 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.87-7.95 (1H, m), 8.03 (1H, td, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.48-8.54 (1H, m), 8.76-8.84 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例 111

25 4-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 85 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 110 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s),
 6.56 (1H, s), 6.86–6.92 (1H, m), 6.95 (2H,
 $J=8.9\text{ Hz}$), 7.04–7.08 (2H, m), 7.30–7.38
 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d,
 $J=7.6\text{ Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.36 (1H,
 d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

実施例 112

10 4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1
H-ベンズイミダゾール

実施例 85 で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-2-(ピリジン-
 2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-1H-ベンズ
 15 イミダゾールを用いて、実施例 61 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.16 (3H, s),
 6.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 6.97 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.14–7.22 (2H,
 20 m), 7.38 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=$
 $4.9, 7.6\text{ Hz}$), 7.56–7.62 (1H, m), 7.63–7.6
 7 (1H, m), 7.97 (1H, dt, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$), 8.48
 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

25

実施例 113

4-(2-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-
フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイ
ル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 1 1 2 で得られた 4 - (2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - フェノキシ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾールを用いて、実施例 6 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
5 表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 7 0 (3 H, s) , 3. 0 2 (3 H, s) , 3. 1 5 (3 H, s) , 6. 9 1 (1 H, s) , 7. 0 4 (2 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$) , 7. 3 0 - 7. 3 8 (3 H, m) , 7. 4 4 (2 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$) , 7. 5 0 - 7. 5 8 (2 H, m) , 7. 9 5 (1 H, d, $J = 7. 8 \text{ Hz}$) , 8. 0 2 (1 H, t, $J = 7. 8 \text{ Hz}$) , 8. 6 3 (1 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$) , 8. 7 1 (1 H, d, $J = 4. 7 \text{ Hz}$)

E S I - M S (m/e) : 5 3 3 [$M+H$]

実施例 1 1 4

15 4 - (2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 1 1 2 で得られた 4 - (2 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - フェノキシ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾールを用いて、実施例 6 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
20 表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 0 4 (3 H, s) , 3. 1 5 (3 H, s) , 6. 7 4 (1 H, s) , 6. 9 9 (2 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$) , 7. 1 0 (1 H, s) , 7. 2 8 - 7. 3 6 (2 H, m) , 7. 4 4 (2 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$) , 7. 5 0 - 7. 5 8 (2 H, m) , 7. 8 9 (1 H, d, $J = 7. 8 \text{ Hz}$) , 8. 0 0 - 8. 0 7 (1 H, m) , 8. 5 6 - 8. 6 4 (2 H, m)

E S I - M S (m/e) : 5 3 5 [$M+H$]

実施例 115

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - (ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾール

5 (工程 1)

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - チオール の合成

実施例 68 で得られた 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン 273 mg のエタノール 2.0 ml 溶液に、二硫化炭素 0.06 ml、および水酸化カリウム 54 mg を加え、反応液を 80 度にて一終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

(工程 2)

15 (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ヒドラジンの合成

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - チオール 130 mg に、ヒドラジン - 水和物 1.0 ml を加え、反応液を 130 度にて一終夜撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程 3)

25 4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - (ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾールの製造

(4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ヒドラジン 8.3 mg のエタノール 0.3 ml 溶液に、テトラメトキシプロパン 0.012 ml を加え、反応液

を80度にて一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物を得た。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.36 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.48–6.51 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.05 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.11–7.18 (1H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.72–7.75 (1H, m), 8.30–8.38 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=3.8 Hz)
- 10 ESI-MS (m/e) : 388 [M+H]

実施例 116

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾール

15 (工程 1)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

- 実施例 115 により合成した 4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール 78 mg
- 20 g のジメチルホルムアミド 1.0 ml 溶液に、炭酸カリウム 30 mg およびヨウ化メチル 0.014 ml を加え、反応液を 0 度にて 30 分間撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

(工程 2)

- 25 4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 80 mg のクロロホルム 1.0 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 84 mg を加え、反応液を 0 度にて

30分間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を得た。

5 (工程3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 16 mg のジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に、水素化ナトリウム 5.0 mg を加えた後、[1, 2, 4]-トリアゾール 10.4 mg を加え、反応液を 160 度にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.42 (1H, s), 7.03-7.15 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.27-7.32 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.32-8.38 (2H, m), 9.15 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e): 389 [M+H]

実施例 117

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

25 (工程1)

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼンの合成

[1, 2, 3]-トリクロロ-4-ニトロベンゼン 679 mg のジメチルホルムアミド 8 ml 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 628 mg、及び炭酸カリ

ウム 1. 82 g を加え、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

（工程 2）

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）アニリンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）ニトロベンゼン 1.2 g のメタノール 15 ml と水 7.5 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 963 mg、及び鉄粉 503 mg を加え、反応液を 3 時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

15 （工程 3）

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-6-ニトロアニリンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-アニリン 891 mg のトリフルオロ酢酸 20 ml 溶液に、硝酸カリウム 315 mg を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を橙色固体として得た。

25 （工程 4）

4-クロロ-3, 5-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス（ピリジン-3-イルオキシ）-6-ニトロアニリン 143 mg のメタノール 8 ml と水 4 ml 懸濁液に、塩化アンモニウム 1

28 mg、及び鉄粉67 mgを加え、反応液を2時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡褐色固体として得た。

5 (工程5)

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-クロロ-3, 5-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピコリン酸を用い、実施例68と同様にして合成し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.18–7.62 (6H, m), 7.92 and 7.99 (total 1H, each dt, $J=8.0, 1.8$ Hz), 8.10–8.44 (5H, m), 8.66–8.72 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 416, 418 [M+H]

15

実施例118

5-メチル-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ケミカル アンド ファーマスーティカル ブルティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1982年第30巻、10号、3530頁–3543頁に記載されている方法にて合成した2, 4-ジフルオロ-3-メチルニトロベンゼンを用いて、実施例117と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.03 and 2.10 (total 3H, each s), 7.01–7.50 (6H, m), 7.88 and 7.87 (total 1H, each dt, $J=7.7, 1.6$ Hz), 8.06–8.41 (5H, m), 8.63–8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 396 [M+H]

実施例 1 1 9

5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 5 [1, 2, 3]-トリフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて、実施例 1 1 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.21-7.63 (6H, m), 7.90-8.01 (1H, m), 8.12-8.39 (3H, m), 8.43-8.50 (2H, m), 8.63-8.73 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

実施例 1 2 0

- 15 4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニルスルホニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

5-(4-カルボキシーフェニルスルファニル)-3-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

- 20 実施例 7 8 で得られた 3-(2-シアノフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン 47 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に、4-メルカプト安息香酸 31 mg、及び炭酸カリウム 55 mg を加え、反応液を 60 度にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (25 KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を橙色固体として得た。

(工程 2)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-2-ニトロフェニルアミンの合成

5 5 - (4 - カルボキシフェニルスルファニル) - 3 - (2 - シアノフェノキシ) - 2 - ニトロフェニルアミン 40 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液に、ジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 0.059 ml、及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 28 mg, N - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 20 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間半撹拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM 60 F₂₅₄, A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 1 5 / 1) にて精製し、表題化合物を黄色粉末として得た。

(工程 3)

3 - (2 - シアノフェノキシ) - 5 - (4 - N, N - ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成

15 3 - (2 - シアノフェノキシ) - 5 - (4 - N, N - ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル) - 2 - ニトロフェニルアミン 32 mg のイソプロピルアルコール 2 ml 溶液に、電解鉄粉 19 mg、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 0.2 ml を加え、反応液を 2 時間加熱還流した。触媒の濾去、及び溶媒留去後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM 60 F₂₅₄, A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 20 10 / 1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 4)

3 - (2 - シアノフェノキシ) - 5 - (4 - N, N - ジメチルカルバモイルフェニルスルホニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成

25 3 - (2 - シアノフェノキシ) - 5 - (4 - N, N - ジメチルアミノカルボニルフェニルスルファニル) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン 25 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 38 mg を加え、反応液を室温にて 15 分間撹拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM 6

0 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を黄色粉末として得た。

(工程5)

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルホニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルホニル)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例67 (工程4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.91 and 2.92 (total 3H, each s), 3.10 (3H, s), 6.99 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 7.75 and 8.33 (total 1H, each s), 7.85 and 7.92 (total 1H, each t, J=8.4 Hz), 7.95-8.20 (2H, m), 8.39 and 8.42 (total 1H, each d, J=8.4 Hz), 8.63-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 524 [M+H]

20

実施例121

1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

25 (工程1)

3-ブロモ-4-メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステルの合成

Monatsh. Chem.; 22; 1901; 437に記載されている方法にて合成した3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 20.5 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウ

ム 5. 5 g を加え、反応液を 30 分間攪拌した後、同温にて反応液にクロロメ
チルメチルエーテル 10 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応
液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した後、水層を酢酸エチルにて抽出し、
5 無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキ
サンに懸濁させて濾取し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 2)

2 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - メトキシメトキシフェニル) - ピ
ロール - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

3 - ブロモ - 4 - メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステル 21 g のジメ
10 トキシエタン 350 ml 溶液に、1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロール -
2 - ボロン酸 21 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.2 g、
炭酸ナトリウム水溶液 (2 M) 153 ml を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、
一終夜加熱環流した。冷却後、反応液を水にて希釈、クロロホルムにて抽出し、
無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリ
15 カゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 12/
1 ~ 10/1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 3)

2 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - メトキシメトキシフェニル) - ピロ
リジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

20 2 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - メトキシメトキシフェニル) - ピ
ロール - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 28.4 g のエタノール 400
ml 溶液に 5% 白金炭素触媒 8.2 g を加え、反応液を水素雰囲気下、3 日間
攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/
25 6.5 ~ 1/6) により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

(工程 4)

3 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ安息香酸
エチルエステルの合成

2 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - メトキシメトキシフェニル) - ピロ

リジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 26 g のエタノール 250 ml
と水 50 ml の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 13 g を加え、
反応液を 2 日間加熱還流した。冷却後、反応液を水にて希釈し、重曹水にて中
和、クロロホルム/メタノール混合溶媒 (10/1) にて抽出し、無水硫酸マ
グネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生
5 成物のピリジン 200 ml 溶液に、無水酢酸 13 ml を加えて攪拌した。1 時
間後、無水酢酸 6 ml を加えた。さらに 1 時間後ピリジン 150 ml を加え、
さらに 40 分後トリエチルアミン 5 ml を加えた。さらに 30 分後無水酢酸 3
ml を加え、さらに反応液を 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈
10 し、飽和重曹水にて洗浄、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を
無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得ら
れた粗生成物のメタノール 200 ml 溶液に、炭酸カリウム 10 g を加え、反
応液を 4 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を飽和塩
化アンモニウム水溶液にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシ
15 ウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチルにて濾取する
ことにより、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 5)

3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香
酸 エチルエステルの合成

20 3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ安息香酸
エチルエステル 12.4 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に、炭酸カ
リウム 15 g、臭化ベンジル 6.4 ml を加え、反応液を 50 度にて 1 時間攪
拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチ
ルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。
25 溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展
開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/2 ~ 1/3) により精製し、
表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程 6)

3-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香

酸の合成

3-((1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 エチルエステル 18.7 g のエタノール 200 ml 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 23 ml を加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。さらに、
5 反応液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、反応液を 7 時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水にて希釈、エーテルにて洗浄した。水層を 6 規定塩酸にて酸性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

10 (工程 7)

(3-((1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

3-((1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 5 g のトルエン 15 ml と 2-メチル-2-プロパノール 15 ml の混合溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 3.0 ml、アジ化ジフェニルホスホリル 3.8 ml を順次加え、反応液を一終夜加熱還流した。冷却後、反応液に飽和食塩水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／0～1／1～0／1）により精製し、表題化合物を無色アモルファスとして得た。
20

(工程 8)

1-((2-((4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン)の合成

(3-((1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル 4.1 g のトリフルオロ酢酸 50 ml 溶液に、硝酸カリウム 1.1 g を加えて、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣に氷水を加えた後、アンモニア水にて中和し、酢酸エチルにて希釈した。沈殿物を濾取し、粗生成物を茶色固体として得た。濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて

抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し、得られた固体を酢酸エチルにて懸濁させて濾取し、粗生成物を茶色固体として得た。得られた粗生成物 2. 8 g のエタノール 100 ml 溶液に、ヒド
5 ラジーン水和物 1. 5 ml、展開ラネーニッケル触媒 1 g を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を飽和重曹水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカ
10 ラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～99／1～98／2～97／3～96／4～93／7）により精製し、表題化合物を緑色アモルファスとして得た。

（工程 9）

1 - (2 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成
15

1 - (2 - (4, 5 - ジアミノ - 2 - ベンジルオキシフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 1. 39 g のトルエン 43 ml 溶液に、ピリジン - 2 - カルボキサアルデヒド 460 mg のトルエン溶液 3 ml を加え、反応液を室温にて攪拌した。2 時間後、ピリジン - 2 - カルボキサアルデヒド 46
20 mg を加え、反応液を 90 度にて 2 時間攪拌した。さらに、ピリジン - 2 - カルボキサアルデヒド 46 mg を加え、反応液を 90 度にて 10 時間攪拌した。冷却後、析出した固体を濾取し、粗生成物を茶色固体として得た。得られた粗生成物 1. 1 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、水素化ナトリウム 144 mg、2 - (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン 667 mg を加え、
25 反応液を室温にて 2. 5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し、表題化合物を茶色アモルファスとして得た。

（工程 10）

1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

1 - (2 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 1. 18 g のエタノール 20 ml 溶液に、ギ酸アンモニウム 713 mg、20% 水酸化パラジウム - 炭素触媒 119 mg を加え、反応液を 5 時間加熱還流した。反応液にギ酸アンモニウム 157 mg、20% 水酸化パラジウム - 炭素触媒 56 mg を加え、さらに反応液を 1 時間加熱還流した。冷却後、触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 1 規定塩酸にて希釈し、酢酸エチルに抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール = 100/0 ~ 99/1 ~ 98/2）により精製し、表題化合物を茶色アモルファスとして得た。

（工程 11）

1 - (2 - (6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 29 mg のピリジン 1 ml 溶液に、5 - (4 - ブロモ - フェニル) - オキサゾール 30 mg、炭酸セシウム 56 mg、酸化銅 (II) 15 mg を加え、反応液を封管中 120 度にて一終夜撹拌した。冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を順次加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール = 12/1）にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程 12)

1 - (2 - (6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの製造

- 5 1 - (2 - (6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 24 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、反応液を室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS -
- 10 AS - 360 - CC (YMC 社製) 移動相: 水 - アセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 - 2.69 (7H, m), 3.54 - 3.91 (2H, m), 5.21 - 5.48 (1H, m), 6.91 - 7.98, 8.30 - 8.51, 8.57 - 8.73 (13H, each m)

- 15 ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

実施例 122

3 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ベンゾニトリル

- 20 実施例 121 (工程 10) で得られた 1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、及び 3 - シアノブロモベンゼンを用いて、実施例 121 (工程 11)、(工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。
- 25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 - 2.42 (7H, m), 3.56 - 3.93 (2H, m), 5.14 - 5.45 (1H, m), 6.91 - 7.73 (7H, m), 7.80 - 7.96 (1H, m), 8.30 - 8.43 (1H, m), 8.58 - 8.70 (1H, m), 10.58 - 10.82 (1H,

m)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例 123

5 3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例 122 で得られた 3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法
10 又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.70-2.39 (7H, m), 3.39-3.89 (2H, m), 5.17-6.24 (3H, m), 6.97-7.92 (8H, m), 8.26-8.42 (1H, m), 8.52-8.67 (1H, m), 10.42-10.72 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 442 [M+H]

実施例 124

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニ
20 トリル

5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50-2.42 (7H, m), 3.56-3.88 (2H, m), 5.09-5.40 (1H, m), 6.89-7.92 (6H, m), 8.26-8.70 (3H, m), 10.63-11.05 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例 1 2 5

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド

- 5 実施例 1 2 4 で得られた 5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 4 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 - 2.42 (7H, m), 3.42 - 3.90 (2H, m), 4.99 - 5.80 (2H, m), 6.74 - 8.67 (10H, m), 10.42 - 10.10.85 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]

- 15 実施例 1 2 6 - 1、1 2 6 - 2

1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

- 20 1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

5 - ブロモ - 2 - メタンスルホニル - ピリジンを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

- 25 1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 - 2.40 (7H, m), 3.50 - 3.87 (2H, m), 5.03 - 5.14, 5.31 - 5.42 (1H, eac

h m), 6.71–7.88, 10.48–11.15 (7H, each m), 8.08–8.40 (2H, m), 8.50–8.69 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478, 480 [M+H]

5 1 – (2 – (6 – (6 – メタンスルホニル – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.57–2.59 (7H, m), 3.08–3.27 (3H, m), 3.57–3.89 (2H, m), 5.14–5.40 (1H, m), 6.94–7.64 (4H, m), 7.82–8.15 (2H, m), 8.33–8.75 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例 127

15 1 – (2 – (2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (キノリン – 6 – イルオキシ) – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

6 – ブロモ – キノリンを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.67–2.69 (7H, m), 3.40–4.04 (2H, m), 5.25–5.63 (1H, m), 6.80–9.13 (12H, m), 10.22–11.44 (1H, br)

ESI-MS (m/e) : 450 [M+H]

実施例 128

25 4 – (6 – (1 – アセチル – ピロリジン – 2 – イル) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾール – 5 – イルオキシ) – 2 – メチル – ベンゾニトリル

4 – ブロモ – 2 – メチル – ベンゾニトリルを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題

化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48–2.54 (10H, m), 3.20–3.89 (2H, m), 5.06–5.41 (1H, m), 6.80–8.87 (10H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 438 [M+H]

実施例 129

1 – (2 – (2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (4 – トリフルオロメトキシ –
 10 フェノキシ) – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イ
ル) – エタノン

1 – ブロモ – 4 – トリフルオロメトキシ – ベンゼンを用いて、実施例 122
 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を油状物質として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43–2.69 (7H, m), 3.32–3.91 (2H, m), 5.20–5.59 (1H, m), 6.23–8.97 (11H, m)

ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]

実施例 130

20 1 – (2 – (2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (キノリン – 3 – イルオキシ) –
3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

3 – ブロモ – キノリンを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物
 質として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–2.47 (7H, m), 3.37–4.00 (2H, m), 5.26–5.54 (1H, m), 6.98–9.10 (12H, m), 10.44–10.73 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 450 [M+H]

実施例 1 3 1

1 - (2 - (6 - (4 - アセチル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

1 - (4 - ヨード - フェニル) - エタノンを用いて、実施例 1 2 2 と同様の
5 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 47 - 2. 60 (10 H, m), 3. 52 - 3. 88 (2 H, m), 5. 12 - 5. 41 (1 H, m), 6. 97 - 7. 74 (6 H, m), 7. 80 - 8. 02 (3 H, m), 8. 30 - 8. 44 (1
10 H, m), 8. 57 - 8. 70 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 441 [M+H]

実施例 1 3 2

1 - (2 - (6 - (ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタ
15 ノン

4 - ブロモ - ビフェニルを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 13 - 2. 47 (7 H, m), 3. 40 - 3. 91 (2 H, m), 5. 20 - 5. 60 (1 H, m), 6. 72 - 7. 89 (13 H, m), 8. 25 - 8. 42 (1 H, m), 8. 42 - 8. 67 (1 H, m), 10. 29 - 10. 60 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 475 [M+H]

25

実施例 1 3 3

4 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - N, N - ジメチル - ベン
ゼンスルホンアミド

4-ヨード-N, N-ジメチルーベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–3.00 (13H, m), 3.40–3.92 (2H, m), 5.14–5.50 (1H, m), 6.40–8.80 (11H, m)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

実施例 1 3 4

10 1-(2-(6-(ビフェニル-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

3-ブロモビフェニルを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–2.50 (7H, m), 3.40–3.91 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–7.95 (13H, m), 8.25–8.45 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]

20

実施例 1 3 5

1-(2-(6-(4-(プロパン-2-スルホニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

25 1-ヨード-4-(プロパン-2-スルホニル)-ベンゼンを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–2.50 (13H, m), 3.05–3.30 (1H, m), 3.50–3.95 (2H, m), 5.05–5.5

0 (1H, m), 7.00–7.95 (8H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.58–8.75 (1H, m), 10.60–10.95 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 505 [M+H]

5

実施例 136

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

10 4-ブロモ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.10–2.45 (7H, m), 3.50–3.95 (2H, m), 5.00–5.45 (1H, m), 6.60–7.95 (7H, m), 8.30–8.45 (1H, m), 8.55–8.75 (1H, m), 10.80–11.60 (1H, m)

15

ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例 137-1、137-2

20 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

25

実施例 136 で得られた 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例 43、及び実施例 121 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05-2.80 (7H, m), 3.50-4.20 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

- 10 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05-2.80 (10H, m), 3.60-4.05 (2H, m), 4.80-5.00 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (5H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 9.10-9.30 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 538 [M+H]

20 実施例138

1-(2-(6-(4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

- 25 (2-(4-ヨード-フェノキシ)-エチル)-ジメチルアミンを用いて、実施例122と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-2.90 (13H, m), 3.00-4.45 (6H, m), 5.20-5.45 (1H, m), 6.80-8.00 (8H, m), 8.25-8.40 (1H, m), 8.50-8.80 (1

H, m)

ESI-MS (m/e) : 486 [M+H]

実施例 139

5 1-(2-(6-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモベンジルアルコールを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を
10 白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.68-2.40 (7H, m), 3.53-3.88 (2H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 5.22-5.56 (1H, m), 6.82-7.62 (7H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 8.32-8.40 (1H, m), 8.55-8.64 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]

実施例 140

20 4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド

4-ブロモ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

25 ¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.81-2.40 (7H, m), 2.98-3.17 (6H, m), 3.56-3.87 (2H, m), 5.20-5.53 (1H, m), 6.93-7.65 (7H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.33-8.41 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 470 [M+H]

実施例 141

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-メチルベンズアミド

- 5 4-ブロモ-N-メチルベンズアミドを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.39 (4H, m), 1.84 and 2.16 (total 3H, each s), 2.98–3.02 (3H, m), 3.58–3.74 (1H, m), 3.78–3.87 (1H, m), 5.16–5.43 (1H, m), 6.74–7.89 (8H, m), 8.36–8.39 (1H, m), 8.63–8.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 456 [M+H]

15 実施例 142

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

- 20 (4-ブロモフェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノンを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.40 (8H, m), 1.87 and 2.21 (total 3H, each s), 3.43–3.52 (2H, m), 3.60–3.71 (3H, m), 3.81–3.90 (1H, m), 5.21–5.50 (1H, m), 6.84–7.02 (2H, m), 7.25–7.58 (5H, m), 7.83–7.93 (1H, m), 8.36–8.45 (1H, m), 8.62–8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

実施例 1 4 3

1 - (2 - (6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

- 5 (4 - ブロモ - フェニル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンを用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 7 8 - 2. 6 2 (7 H, m) , 3. 4 0 - 3. 9 0 (1 0 H, m) , 5. 2 3 - 5. 5 0 (1 H, m) , 6. 8 2 - 7. 5 4
 10 (7 H, m) , 7. 8 6 - 7. 9 4 (1 H, m) , 8. 3 8 - 8. 4 6 (1 H, m) , 8. 6 4 - 8. 6 9 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 5 1 2 [$\text{M} + \text{H}$]

実施例 1 4 4

- 15 4 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) 安息香酸・一トリフルオロ酢酸塩

4 - ブロモ - 安息香酸を用いて、実施例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 8 6 and 2. 1 0 (total 3 H, each s) , 1. 9 2 - 2. 4 8 (4 H, m) , 3. 4 1 - 3. 9 0 (2 H, m) , 5. 3 6 - 5. 3 9 (1 H, m) , 7. 1 3 - 7. 7 2 (5 H, m) , 8. 0 0 - 8. 0 7 (3 H, m) , 8. 2 2 - 8. 2 6 (1 H, m) , 8. 7
 25 3 - 8. 8 0 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 4 4 3 [$\text{M} + \text{H}$]

実施例 1 4 5

1 - (2 - (6 - (4 - (ピペリジン-1-カルボニル) - フェノキシ) -
2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジ
ン-1-イル) - エタノン

(4-ブロモ-フェニル) - ピペリジン-1-イル-メタノンを用いて、実
 5 施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
 ることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 - 2.40 (10H, m), 1.88 a
 nd 2.20 (total 3H, each s), 3.30 - 3.90 (6H,
 m), 5.23 - 5.53 (1H, m), 6.83 - 7.55 (7H, m),
 10 7.84 - 7.94 (1H, m), 8.37 - 8.46 (1H, m), 8.6
 3 - 8.68 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 510 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 146

15 1 - (2 - (6 - (4 - (4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル) -
フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イ
ル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン

1 - (4 - (4-ブロモ-ベンゾイル) - ピペラジン-1-イル) - エタノ
 ンを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
 20 とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84 - 2.40 (10H, m), 3.24 -
 3.88 (10H, m), 5.22 - 5.48 (1H, m), 6.94 - 7.
 09 (2H, m), 7.22 - 7.48 (5H, m), 7.84 - 7.93
 (1H, m), 8.37 - 8.43 (1H, m), 8.63 - 8.66 (1H,
 25 m)

ESI-MS (m/e) : 553 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 147

4 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イ

ル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル

(工程1)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミ
5 ダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルの合成

実施例121(工程10)で得られた1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピ
リジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3
H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン3
0mg、及び4-フルオロシアノベンゼン20mgのN-メチル-ピロリジノ
10 ン1ml溶液に、水素化ナトリウム5.8mgを加え、反応液を封管中100
度にて一終夜撹拌した。冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて
抽出し、有機層を水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減
圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselge
1TM60F₂₅₄、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=
15 9/1)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程2)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルの製造

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミ
20 ダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルを用いて、実施例121(工程
12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.52-2.42 (7H, m), 3.42-3.
25 92 (2H, m), 5.02-5.40 (1H, m), 6.77-7.75
(7H, m), 7.75-7.94 (1H, m), 8.20-8.46 (1H,
m), 8.50-8.69 (1H, m), 10.67-11.06 (1H,
m)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

実施例 148

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

- 5 実施例 147 で得られた 4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-2.40 (7H, m), 3.43-3.89 (2H, m), 5.10-6.32 (3H, m), 6.88-7.90 (8H, m), 8.27-8.42 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.47-11.80 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

15 実施例 149

2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル

- 2-フルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油
20 状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.49 (7H, m), 3.43-3.89 (2H, m), 5.10-5.34 (1H, m), 6.83-7.92 (8H, m), 8.31-8.42 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.80-11.23 (1H, m)
25 ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

実施例 150

2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例 1 4 9 で得られた 2 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イ
 ル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ)
 - ベンゾニトリルを用いて、実施例 4 3 と同様の方法、これに準じた方法
 又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として
 5 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 5 2 - 2. 4 6 (7 H, m) , 3. 4 3 - 3. 9 1 (2 H, m) , 5. 1 0 - 5. 5 1 (1 H, m) , 5. 9 9 (1 H, b r s) , 6. 7 2 - 7. 9 8 (8 H, m) , 8. 2 6 - 8. 4 3 (2 H, m) , 8. 5 9 - 8. 7 0 (1 H, m) , 1 0. 5 8 - 1 0. 9 4 (1 H, m)

10 ESI-MS (m/e) : 4 4 2 [$\text{M} + \text{H}$]

実施例 1 5 1

1 - (2 - (6 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3
 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

15 4 - フルオロ - ニトロベンゼンを用いて、実施例 1 4 7 と同様の方法、これ
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得
 た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 4 0 - 2. 5 0 (7 H, m) , 3. 5 0 - 3. 9 5 (2 H, m) , 5. 0 5 - 5. 4 0 (1 H, m) , 7. 0 0 - 7. 8 0 (5 H, m) , 7. 8 0 - 7. 9 5 (1 H, m) , 8. 1 5 - 8. 3 0 (2 H, m) , 8. 3 0 - 8. 4 5 (1 H, m) , 8. 6 0 - 8. 7 0 (1 H, m) , 1 0. 6 0 - 1 1. 0 0 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 4 4 4 [$\text{M} + \text{H}$]

25 実施例 1 5 2

1 - (2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

実施例 1 4 7 (工程 1) で得られた 4 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジ

ン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-
 エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニ
 トリルを用いて、実施例60、及び実施例121(工程12)と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 5 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-2.58 (7H, m), 3.43-3.
 90 (2H, M), 5.09-5.55 (1H, m), 6.73-7.60,
 7.69-8.04, 8.29-8.69 (10H, each m)
 ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

10

実施例153

1-(2-(6-(4-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-
 3-イル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダ
 ゴール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-エタノン

15 実施例147(工程1)で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジ
 ン-2-イル)-2-フェニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメ
 チル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用
 いて、実施例61、実施例64及び実施例121(工程12)と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 20 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-2.7 (10H, m), 3.39-3.
 90 (2H, m), 5.17-5.52 (1H, m), 6.26-8.89
 (11H, m)
 ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

25

実施例154

3-(4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-
 2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-フェニル)-4
 H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

実施例 1 4 7 (工程 1) で得られた 4 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ベンゾニトリルを用いて、実施例 6 1、実施例 6 2、及び実施例 1 2 1 (工程 1 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 8 2 - 2. 4 7 (7 H, m) , 3. 6 0 - 3. 9 4 (2 H, m) , 5. 2 4 - 5. 4 3 (1 H, m) , 7. 1 5 - 8. 0 5 (8 H, m) , 8. 2 3 - 8. 3 1 (1 H, m) , 8. 7 1 - 8. 7 8 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 4 8 3 [M+H]

実施例 1 5 5

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンズイミダゾール - 2 - オン

(工程 1)

1 - (2 - (6 - (3, 4 - ジニトロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

4 - フルオロ - 1, 2 - ジニトロ - ベンゼンを用いて、実施例 1 4 7 (工程 1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を赤色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 8 0 - 2. 5 7 (7 H, m) , 3. 6 1 - 4. 0 2 (2 H, m) , 5. 2 7 - 5. 6 0 (1 H, m) , 6. 7 7 - 7. 6 0 (6 H, m) , 7. 9 1 - 8. 0 6 (1 H, m) , 8. 1 7 - 8. 3 3 (1 H, m) , 8. 7 2 (1 H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 4 5 5 [M+H]

(工程 2)

1 - (2 - (6 - (3, 4 - ジアミノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミ
 ダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

1 - (2 - (6 - (3, 4 - ジニトロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 5 イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミ
 ダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 7.2 mg のエタ
 ノール 1 ml 溶液に、ヒドラジン - 水和物 0.030 ml、展開ラネーニッケ
 ル触媒 20 mg を加え、反応液を室温にて 2 時間攪拌した。触媒をセライトに
 より濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
 10 フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ク
 ロロホルム / メタノール = 9 / 1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物質と
 して得た。

(工程 3)

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 -
 15 イル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 3, - ジヒドロ - ベンズイミダゾール -
 2 - オンの合成

1 - (2 - (6 - (3, 4 - ジアミノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - ベンズイミ
 20 ダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンを用いて、実施例
 62 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程 4)

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 -
 25 イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - ベ
 ンズイミダゾール - 2 - オンの製造

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 3, - ジヒドロ - ベンズイミダゾール - 2

ーオンを用いて、実施例 121（工程 12）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をアモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.80–2.57 (7H, m), 3.61–4.02 (2H, m), 5.27–5.60 (1H, m), 6.77–7.60 (6H, m), 7.91–8.06 (1H, m), 8.17–8.33 (1H, m), 8.72 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 455 [$M+H$]

10 実施例 156

1 – (2 – (6 – (3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) – 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) – ピロリジン-1-イル) – エタノン

実施例 155（工程 2）で得られた 1 – (2 – (6 – (3, 4-ジアミノ-フェノキシ) – 2-ピリジン-2-イル-3 – (2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) – 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) – ピロリジン-1-イル) – エタノン 19mg をギ酸 1ml に溶解し、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.80–2.25 (7H, m), 3.60–4.00 (2H, m), 5.33–5.69 (1H, m), 7.00–7.80, 7.91–8.04, 8.16–8.30, 8.67–8.80 (10H, each m)

ESI-MS (m/e): 439 [$M+H$]

実施例 157

1 – (2 – (6 – (2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) – 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) – ピ

ロリジン-1-イル)-エタノン

酢酸を用いて、実施例 156 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.69–2.63 (10H, m), 3.42–3.91 (2H, m), 5.20–5.64 (1H, m), 6.58–7.87 (9H, m), 8.22–8.66 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]

実施例 158

10 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリル

5-ブロモ-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 147 と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
15 表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–2.40 (7H, m), 3.56–3.88 (2H, m), 5.08–5.34 (1H, m), 6.75–7.70 (3H, m), 7.81–7.90 (1H, m), 8.33–8.63 (4H, m).

20 ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]

実施例 159

25 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボキサミド

実施例 158 で得られた 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 43 と同様の方法、

これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.79–2.42 (7H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 5.18–5.39 (1H, m), 6.99–7.71 (3H, m), 7.82–7.92 (1H, m), 8.34–8.42 (1H, m), 8.55–8.65 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 444 [M+H]

実施例 160

10 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)安息香酸 エチルエステル

4-フルオロ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24–1.41 (3H, m), 1.70–2.38 (7H, m), 3.53–3.87 (2H, m), 4.32–4.41 (2H, m), 5.14–5.45 (1H, m), 6.96–7.67 (5H, m), 7.82–7.91 (1H, m), 7.98–8.06 (2H, m), 8.34–8.43 (1H, m), 8.61–8.68 (1H, m)

20 ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

実施例 161

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

25 (工程 1)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例 121 (工程 10) で得られた 1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピ

リジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン2
 9. 2mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、ジイソプロピルアミン0.0
 19ml、トリフェニルホスフィン27.6mg、2-フェニル-エタノール
 5 0.011mlを順次加え、反応液を室温で6時間攪拌した。反応液にジイソ
 プロピルアミン0.040ml、トリフェニルホスフィン53.2mg、2-
 フェニル-エタノール0.023mlを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌
 した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
 10 フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) 酢酸
 エチル) にて精製し、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程2)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
 ズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造
 15 1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-
 トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イ
 ル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例121(工程1
 2)と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により、表題化合物を油状物質として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59-2.23 (7H, m), 2.87-3.
 10, 3.50-3.86, 3.96-4.35 (6H, each m), 5.
 04-5.13, 5.46-5.57 (1H, each m), 6.53-7.
 55 (8H, m), 7.77-7.89 (1H, m), 8.32-8.40
 (1H, m), 8.54-8.65 (1H, m), 10.73-11.14
 25 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 427 [M+H]

実施例162

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

(工程 1)

- 5 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピロール - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステルの合成

3 - ブロモ - 4 - フルオロ - ニトロベンゼン 4.3 g と 1 - (t - ブトキシ
カルボニル) ピロール - 2 - ボロン酸 5.0 g のジメトキシエタン 130 ml、
及び水 22 ml の混合溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム
10 1.1 g、炭酸ナトリウム 4.2 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反
応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順
次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル =
20/1) により精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

- 15 (工程 2)

2 - ((2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - フェニ
ル) - ピロール - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

- 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - ピロール - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステル 2.5 g と 4 - メタンスルホニル - フェノール 1.55 g
20 のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、炭酸カリウム 3.38 g を加え、反
応液を 100 度で 2 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで
抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展
開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製し、表題化合物を淡黄色
25 固体として得た。

(工程 3)

2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - フェニ
ル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

2 - ((2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - フェニ

ル) - ピロール - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2. 87 g のエタノール溶液 120 ml に、5 % 白金炭素触媒 1. 0 g を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 4)

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノールの合成

2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1. 51 g のベンゼン 25 ml 溶液に亜鉛粉末 342 mg とクロロギ酸ベンジル 650 mg を加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を 4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 20 ml に溶解し、反応液を室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧留去後、得られた粗生成物をクロロホルム 30 ml に溶解し、水冷下ピリジン 2 ml と無水トリフルオロ酢酸 0. 5 ml を加え、反応液を室温で 2 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物のメタノール 100 ml 溶液に 10 % パラジウム - 炭素触媒 50 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 3) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 5)

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 4 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオ

ローエタノンの合成

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
フェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン
5 8 8 mg のトリフルオロ酢酸 2 ml 溶液に、硝酸カリウム 1 5 3 mg を加え、
5 反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を添加し中和した後、酢
酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
た。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、表題化合物を黄
色固体として得た。

10 (工程 6)

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル -
フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イ
ル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
15 4 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオ
ロ - エタノン 5 2 1 mg のエタノール 1 0 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触
媒 1 0 0 mg を加え、水素雰囲気下、反応液を一終夜撹拌した。触媒をセラ
イトにて濾去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物 4 4 8
mg のメタノール 1 0 ml 溶液に、ピリジン - 2 - カルボキサアルデヒド 2 2
20 6 mg を加え、反応液を 5 0 度で一終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エ
チルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (展開溶媒：クロロホルム／メタノール = 2 0 / 1) により精製し、表
題化合物を淡黄色固体として得た。

25 (工程 7)

5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル -
6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾールの合成

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル -
フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イ

ル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 375 mg のメタノール 16 ml、及び水 3 ml の混合溶液に、炭酸カリウム 500 mg を加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液を減圧留去し、飽和重曹水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 5 溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝10／1／0.1）により精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

（工程 8）

- 10 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの製造

- 15 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール 10 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.003 ml を加えた後、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝10／1）にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 - 2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52 - 3.90 (2H, m), 5.13 - 5.37 (1H, m), 7.08 - 7.69 (5H, m), 7.83 - 7.97 (3H, m), 8.32 - 8.40 (1H, m), 8.61 - 8.70 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 477 [M+H]

- 25 実施例 163

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン エナンチオマー A 及びエナンチオマー B

実施例 162（工程 7）で得られた 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ

シ) -2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール 230mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2cm
φ×25cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/2-プロパ
ノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速:10ml/min) に
5 て光学分割し、エナンチオマーA (保持時間:19.0min)、エナンチオ
マーB (保持時間:32.2min) をそれぞれ黄色油状物質として得た。

実施例164

10 1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-
2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イ
ル)-エタノン A

実施例163で得られた1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノ
キシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-
ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA 12mg の塩化メチレ
ン1ml 溶液に、無水酢酸0.003ml を加えた後、反応液を室温で1時間
15 攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ク
ロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1
つを白色固体として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (7H, m), 3.05 a
nd 3.08 (total 3H, each s), 3.52-3.90 (2H,
m), 5.13-5.37 (1H, m), 7.08-7.69 (5H, m),
7.83-7.97 (3H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.6
1-8.70 (1H, m)

25 ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

比旋光度: [α]²⁴_D (c=0.100, エタノール) -46.9度

実施例165

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン -
2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
ル) - エタノン B

実施例 163 で得られた 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノ
 5 キシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) -
 ピロリジン - 1 - イル) - エタノン エナンチオマー B 44 mg の塩化メチレ
 ン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.011 ml を加えた後、反応液を室温で 1 時間
 攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフ
 10 ィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロ
 ロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の 1 つ
 を白色固体として得た。

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

比旋光度 : $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$ (c = 0.100, エタノール) +47.7 度

15 実施例 166

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - フルオロ - フェノキ
キシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピ
ロリジン - 1 - イル) - エタノン

4 - フルオロフェノールを用いて、実施例 162 (工程 2) ~ (工程 6) と
 20 同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.96 - 2.21 (3H, m), 2.31 - 2.
 43 (1H, m), 3.77 - 4.08 (2H, m), 5.47 - 5.70
 (1H, m), 6.88 - 6.91 (1H, m), 7.00 - 7.08 (4H,
 25 m), 7.26 - 7.50 (2H, m), 7.82 - 7.85 (1H, m),
 8.31 - 8.35 (1H, m), 8.57 - 8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

実施例 167

1 - (2 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル -
3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

4 - フルオロフェノールを用いて、実施例 162 (工程 2) ~ (工程 8) と
 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 5 表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 - 2.03 (6H, m), 2.32 - 2.
 41 (1H, m), 3.58 - 3.86 (2H, m), 5.26 - 5.57
 (1H, m), 6.96 - 7.06 (5H, m), 7.24 - 7.35 (2H,
 m), 7.80 - 7.88 (1H, m), 8.30 - 8.37 (1H, m),
 10 8.56 - 8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 417 [M+H]

実施例 168

1 - (2 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル -
 15 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - ヒド
ロキシ - エタノン

4 - フルオロフェノールを用いて、実施例 162 (工程 2) ~ (工程 7) と
 同様な方法で得られた 5 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール 20 mg のク
 20 ロロホルム 1 ml 溶液に、グリコール酸 4.5 mg、N - ヒドロキシベンゾト
 リアゾール水和物 12.3 mg 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 -
 エチルカルボジイミド塩酸塩 15.4 mg を順次加え、反応液を室温で一終
 夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
 フィー ($\text{Kieselgel}^{\text{TM}} 60 \text{F}_{254}$, Art 5744 (メルク社製)、ク
 25 ロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 - 2.13 (3H, m), 2.20 - 2.
 43 (1H, m), 3.40 - 4.21 (4H, m), 5.14 - 5.60
 (1H, m), 6.85 - 7.54 (7H, m), 7.78 - 7.86 (1H,
 m), 8.29 - 8.37 (1H, m), 8.56 - 8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 433 [M+H]

実施例 169

5 1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メトキシエタノン

メトキシ酢酸を用いて、実施例 168 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.41 (4H, m), 3.26-3.46 (3H, m), 3.52-4.16 (4H, m), 5.28-5.60 (1H, m), 6.79-7.57 (7H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.28-8.38 (1H, m), 8.56-8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]

15 実施例 170

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

20 3-フェニルプロピオン酸を用いて、実施例 168 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-3.03 (8H, m), 3.48-3.93 (2H, m), 5.13-5.99 (1H, m), 6.82-7.60 (12H, m), 7.80-7.08 (1H, m), 8.09-8.39 (1H, m), 8.56-8.66 (1H, m)

25 ESI-MS (m/e) : 507 [M+H]

実施例 171

(2 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3
H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - (2 R) -
ピロリジン - 2 - イル - メタノン

実施例 168 で得られた 5 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジ
5 ン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール 20 m
g のクロロホルム 1 ml 溶液に、1 - t - ブトキシカルボニル - D - プロリン
13.8 mg、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 12.3 mg 及び
1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 15.
4 mg を順次加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去後、
10 得られた残渣を 4 規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 1 ml に溶解し、反応液を室温に
て 1 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラ
フィー (NH₂ TLC プレート (FUJISILYSIA CHEMICAL 社製)、クロロホルム / メタノール = 30 / 1) にて精製し、表題化合物を
油状物質として得た。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.82 - 4.00 (13 H, m), 5.23 -
5.61 (1 H, m), 6.82 - 7.59 (7 H, m), 7.78 - 7.8
8 (1 H, m), 8.32 - 8.39 (1 H, m), 8.57 - 8.64 (1
H, m)

ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]

20

実施例 172

(2 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3
H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - (2 S) -
ピロリジン - 2 - イル - メタノン

25 1 - t - ブトキシカルボニル - L - プロリンを用いて、実施例 171 と同様の
の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.82 - 4.00 (13 H, m), 5.23 -
5.61 (1 H, m), 6.82 - 7.59 (7 H, m), 7.78 - 7.8

8 (1H, m), 8.30–8.39 (1H, m), 8.57–8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]

5 実施例173

2-ジメチルアミノ-1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

10 N, N-ジメチルグリシン塩酸塩を用いて、実施例168と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.81–2.57 (10H, m), 2.76–3.96 (4H, m), 5.41–5.62 (1H, m), 6.94–7.37 (7H, m), 7.81–7.89 (1H, m), 8.33–8.38 (1H, m), 8.59–8.68 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 460 [M+H]

実施例174

20 1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

プロピオン酸を用いて、実施例168と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.95–1.24 (3H, m), 1.70–2.60 (6H, m), 3.52–3.94 (2H, m), 5.24–5.62 (1H, m), 6.75–7.66 (7H, m), 7.77–7.92 (1H, m), 8.27–8.44 (1H, m), 8.52–8.68 (1H, m), 10.66–11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 431 [M+H]

実施例 175

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-ブタン-1-オン

n-酪酸を用いて、実施例 168 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70-1.07 (3H, m), 1.40-2.44 (8H, m), 3.53-3.91 (2H, m), 5.25-5.60 (1H, m), 6.72-7.66 (7H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 8.30-8.44 (1H, m), 8.53-8.68 (1H, m), 10.68-11.18 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 445 [M+H]

15 実施例 176

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

3-ヒドロキシプロピオン酸を用いて、実施例 168 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-2.73 (6H, m), 3.24-4.27 (5H, m), 5.24-5.60 (1H, m), 6.75-7.60 (7H, m), 7.76-7.88 (1H, m), 8.27-8.40 (1H, m), 8.53-8.66 (1H, m), 10.44-11.01 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]

実施例 177

1 - (2 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタノン

5 N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルグリシンを用いて、実施例 171 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 - 2.01 (3H, m), 2.43 - 2.56 (4H, m), 3.25 - 4.15 (4H, m), 5.32 - 5.37 (1H, m), 7.00 - 7.31 (4H, m), 7.38 - 7.58 (2H, m), 8.03 - 8.08 (1H, m), 8.37 - 8.43 (1H, m), 8.69 - 8.79 (1H, m), 8.80 - 8.94 (1H, m),
10 ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]

実施例 178

15 5 - (4 - フルオロフェノキシ) - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 168 で得られた 5 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール 20 mg の酢酸エチル 1 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.01 ml 及び塩化メタンスルホニル 0.005 ml を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 - 2.08 (3H, m), 2.28 - 2.42 (1H, m), 2.81 and 2.84 (total 3H, each s), 3.47 - 3.74 (2H, m), 5.17 - 5.37 (1H, m), 6.79 - 7.93 (8H, m), 8.30 - 8.37 (1H, m), 8.57 - 8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]

実施例 179

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール

- 5 実施例 168 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 17.1 mg のエタノール 2 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.013 ml 及び 2-クロロピリミジン 6.3 mg を順次加え、反応液を 3 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [OD
- 10 S-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色個体として得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.15 (3H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.90-4.07 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.43 (1H, br s), 6.87-7.55 (7H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.15-8.34 (3H, m), 8.55-8.58 (1H, m)
- ESI-MS (m/e): 453 [$M+H$]

20

実施例 180

2-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-アセトアミド

- 25 実施例 168 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 20 mg のアセトニトリル 1 ml 溶液に、炭酸カリウム 11.4 mg、及びヨードアセトアミド 11.1 mg を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-

360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色個体として得た。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.60-2.04 (3H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 5.41-5.52 (1H, m), 6.90-7.34 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.65 and 8.00 (total 1H, each s), 7.83-7.87 (1H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.59-8.64 (1H, m)
- 10 ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例181

- 15 2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 エチルエステル

- 実施例168で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mg
20 のベンゼン1ml溶液に、亜鉛粉末5.2mg及びクロロギ酸エチル0.006mlを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.23-1.31 (3H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.20-2.39 (1H, m), 3.50-3.79 (2H, m), 3.91-4.17 (2H, m), 5.17-5.38 (1H, m), 6.81-7.63 (7H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.28-8.39 (1H, m), 8.55-8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]

実施例 182

2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例 162 (工程 7) で得られた 5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 17. 1 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、ジメチルアミノピリジン 5 mg 及びイソシアン酸トリメチルシリル 0. 029 ml を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0. 1%トリフルオロ酢酸) にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 83-2. 09 (3H, m), 2. 22-2. 40 (1H, m), 3. 07 (3H, s), 3. 56-3. 82 (2H, m), 4. 35 and 4. 62 (total 2H, each brs), 5. 01-5. 20 (1H, m), 7. 08-7. 95 (8H, m), 8. 34-8. 40 (1H, m), 8. 62-8. 64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例 183-1、183-2

2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド エナンチオマー A 及び エナンチオマー B

実施例 182 で得られたラセミ体の 2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル

ル) -ピロリジン-1-カルボキサミド 10 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール 20/80、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 17.9 min)、エナンチオマー B (保持時間: 27.6 min) をそれぞれ白色固体として得た。

エナンチオマー A

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

比旋光度: $[\alpha]^{24}_D$ (c=0.100, エタノール) -27.4度

エナンチオマー B

10 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

比旋光度: $[\alpha]^{24}_D$ (c=0.100, エタノール) +28.4度

実施例 184

15 2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例 168 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 31.2 mg の塩化メチレン 1 ml 溶液に、ジメチルアミノピリジン 2 mg、及びイソシアン酸トリメチルシリル 0.059 ml を順次加え、反応液を室温で一終夜
20 攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.08 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.62-3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15-5.30 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]

実施例 185-1、185-2

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド エナンチオマーA及びエナンチオマーB

実施例 184 で得られたラセミ体の 2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド 9.0 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/2-プロパノール 50/50、流速:10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間:12.1 min)、エナンチオマーB (保持時間:26.9 min) をそれぞれ白色固体として得た。

エナンチオマーA

ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]

15 エナンチオマーB

ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]

実施例 186

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例 162 (工程2) ~ (工程7)、及び実施例 182 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.07 (3H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 5.10-5.23 (1H, m), 7.01-7.76 (7H,

m), 7.83–7.88 (1H, m), 8.33–8.39 (1H, m),
8.63–8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

5 実施例 187-1、187-2

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド エナンチオマーA及びエナンチオマーB

10 実施例 186 で得られたラセミ体の 2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド 72.2 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール 40/60、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 18.1 min)、エナ
15 ンチオマーB (保持時間: 23.9 min) をそれぞれ白色固体として得た。

エナンチオマーA

ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

エナンチオマーB

ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

20

実施例 188

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルアミド

25 イソシアン酸エチルを用いて、実施例 184 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94–1.07 (3H, m), 1.80–2.03 (3H, m), 2.25–2.41 (1H, m), 3.10–3.26 (2H, m), 3.57–3.74 (2H, m), 4.02–4.14 (1

H, m), 5.07–5.23 (1H, m), 6.85–7.66 (7H, m), 7.78–7.85 (1H, m), 8.30–8.38 (1H, m), 8.54–8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]

5

実施例 189

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

10 ピラジン-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 162 (工程 6) ~ (工程 8) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.86–2.08 (7H, m), 3.37–3.90 (2H, m), 5.27–5.55 (1H, m), 6.76–7.64 (6H, m), 8.32–8.62 (2H, m), 9.53–9.56 (1H, m)

15

ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]

実施例 190

20 1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

チアゾール-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 162 (工程 6) ~ (工程 8) と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.23 (6H, m), 2.24–2.43 (1H, m), 3.50–3.88 (2H, m), 5.28–5.57 (1H, m), 6.64–7.62 (7H, m), 7.89–7.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 423 [M+H]

実施例 191

(1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
 ル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - メタ
 ノール

D, L - プロリノールを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 - 1.92 (3H, m), 1.97 - 2.06 (1H, m), 3.00 - 3.12 (1H, m), 3.04 (3H, s),
 3.38 - 3.46 (1H, m), 3.53 - 3.64 (2H, m), 3.84 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.10 and 7.22 (total 1H, each s), 7.33 - 7.40 (1H, m), 7.50 - 7.57 (1H, m), 7.80 - 7.90 (3H, m) 8.34 - 8.41 (1H, m), 8.62 - 8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]

実施例 192

1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
 ル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸
 メチルエステル

D, L - プロリン メチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 - 2.03 (3H, m), 2.20 - 2.28 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.20 - 3.86 (2H, m), 3.54 (3H, s), 4.28 - 4.53 (1H, m), 6.91 - 7.37 (3H, m), 7.32 - 7.38 (2H, m) 7.81 - 7.87 (3H, m), 8.30 - 8.39 (1H, m), 8.61 - 8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 193

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸
 5 メチルアミド

DL-プロリン メチルアミド塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.03 (3H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.46–2.53 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.20–3.26 (1H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 4.18–4.24 (1H, m), 7.02–7.60 (3H, m), 7.03 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.82–7.92 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 492 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 194

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド
 20 ド

DL-プロリン アミド塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91–2.03 (3H, m), 2.26–2.50 (1H, m), 3.02 and 3.06 (total 3H, each s), 3.18–3.28 (1H, m), 3.63–3.91 (1H, m), 4.13–4.29 (1H, m), 6.04–6.33 (1H, m), 6.86–7.28 (4H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.48–7.54

(1H, m), 7.80–7.92 (3H, m), 8.34–8.38 (1H, m), 8.48–8.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

5 実施例 195

1 – (2 – (6 – (4 – フルオロフェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3H – ベンゾイミダゾール – 5 – イル) – ピペリジン – 1 – イル) – エタノン
(工程 1)

2 – (2 – フルオロ – 5 – ニトロフェニル) – ピリジンの合成

- 10 3 – ブロモ – 4 – フルオロ – ニトロベンゼン 2.1 g と 2 – トリメチルスズ – ピリジン 2.3 g の 1, 4 – ジオキサン 20 ml 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.55 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残
- 15 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7／1）により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程 2)

2 – (2 – (4 – フルオロフェノキシ) – 5 – ニトロフェニル) – ピリジンの合成

- 20 4 – フルオロ – 3 – ピリジルニトロベンゼン 600 mg と 4 – フルオロフェノール 347 mg のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、炭酸カリウム 713 mg を加え、反応液を 100 度で 1 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカ
- 25 ムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）により精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程 3)

(4 – (4 – フルオロフェノキシ) – 3 – ピリジン – 2 – イル – フェニル) – カルバミン酸 t – ブチルエステルの合成

2 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - ニトロフェニル) - ピリジン 840 mg の酢酸エチル 10 ml 溶液に 10 % パラジウム - 炭素触媒 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて
5 濾去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.5 g を加え、反応液を 60 度で一終夜撹拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 10 / 1）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

10 (工程 4)

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

(4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - ピリジン - 2 - イル - フェニル) - カルバミン酸 tert-ブチルエステル 300 mg のエタノール 20 ml 溶液
15 に、無水酢酸 0.3 ml と 10 % パラジウム - 炭素触媒 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を 4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 5 ml に溶解し、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
20 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル）により精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程 5)

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - ニ
25 ローフェニル) - ピペリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン 190 mg のトリフルオロ酢酸 1 ml 溶液に、硝酸カリウム 64 mg を加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を添加し中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食

塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

（工程6）

5 1-（2-（6-（4-フルオロフェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル）-ピペリジン-1-イル）-エタノンの製造

1-（2-（5-アミノ-2-（4-フルオロフェノキシ）-4-ニトロフェニル）-ピペリジン-1-イル）-エタノール 180mg のエタノール
 10 10ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 50mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒をセライトにて濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を 171mg 得た。得られた粗生成物 50mg を N-メチルピロリドン 1ml に溶解し、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド 16mg を加え、反応液を室温で 3 日間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を
 15 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー（ODS-AS-360-CC（YMC社製）移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸）により精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.85 (3H, m), 1.92-2.09 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.94-7.08 (5H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.62-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 431 [M+H]

25

実施例 196

5-（2-シアノフェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-6-（6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

（工程1）

(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

3-フルオロ-4-ヒドロキシニトロベンゼン 6.15 g、及び二炭酸ジ-tert-ブチル 930 mg のメタノール 100 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素触媒 600 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で濾取することにより、表題化合物を得た。

(工程 2)

10 (3-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

(工程 1) で得られた (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 4.74 g の N-メチルピロリジノン 50 ml 溶液に、5-クロロ-2-メタンスルホニルピリジン 4.00 g、及び炭酸セシウム 8.80 g を加え、反応液を 100 度にて 2 時間撹拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程 3)

20 5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

(工程 2) で得られた (3-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 3.38 g のトリフルオロ酢酸 35 ml 溶液に、硝酸カリウム 0.98 g を加え、反応液を室温にて 1 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程4)

5 - (2-シアノーフエノキシ) - 4 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ニトロフェニルアミンの合成

(工程3) で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン150mgのN-メチルピロリジノン2ml溶液に、2-ヒドロキシーベンゾニトリル60mg、及び炭酸カリウム70mgを加え、反応液を90度にて5時間撹拌した。反応液に水を加えた後、沈殿物を濾取することにより、表題化合物を得た。

(工程5)

10 4 - (2-シアノーフエノキシ) - 5 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

(工程4) で得られた5-(2-シアノーフエノキシ)-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン161mgのメタノール5ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒20mgを加え、
15 反応液を水素雰囲気下、一終夜撹拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

(工程6)

20 5 - (2-シアノーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程5) で得られた4-(2-シアノーフエノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン37mgのメタノール1ml溶液に、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド0.007ml及びニトロベンゼン0.5mlを加え、反応液を120度にて一終夜
25 撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1)、及び分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物を褐色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41–7.47 (1H, m), 7.47 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$), 7.56–7.61 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 484 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例197

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例196(工程5)で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン72mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸21mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール52mg、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩52mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をN-メチルピロリジノン1mlに溶解し、三トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム20mgを加え、反応液を160度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=30/1)、及び分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel TM60F254, Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.67–7.90 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 485 $[\text{M}+\text{H}]$

10 実施例 198

5 – (2 – カルバモイル – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (6 – メタンシルホニル – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 1H – ベンズイミダゾール

実施例 196 で得られた 5 – (2 – シアノ – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – (6 – メタンシルホニル – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 1H – ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.85–6.91 (1H, m), 7.17 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40–7.45 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=7.8, 4.3\text{ Hz}$), 7.55–7.78 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, td, $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 502 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 199

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール

実施例 197 で得られた 5 - (2 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピラジン -
5 2 - イル - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1
H - ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方
法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.87 - 6.91 (1
10 H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.41 - 7.46 (2H,
m), 7.51 - 7.85 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 7.8$,
2.3 Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.25 - 8.28
(1H, m), 8.73 - 8.75 (1H, m), 8.80 - 8.82 (1H,
m), 9.51 - 9.54 (1H, m)
15 ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例 200

5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (6 - メ
タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

20 実施例 196 (工程 3) で得られた 5 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホ
ニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び 2 -
フルオロフェノールを用いて、実施例 196 (工程 4) ~ (工程 6) と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
化合物を無色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s), 6.97 - 7.04 (1
H, m), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.33 (1/2H, dd, J
= 8.8, 2.8 Hz), 7.34 (1/2H, dd, $J = 8.8$, 2.8 H
z), 7.36 - 7.42 (1H, m), 7.42 (1/2H, s), 7.7
0 (1/2H, s), 7.86 - 7.91 (1H, m), 7.99 (1/2H,

d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1/2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.34-8.40 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.61-8.65 (1H, m), 10.85 (1/2H, brs), 10.96 (1/2H, brs)

5 ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

実施例 201

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 200 で得られた 4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、
及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 197 と同様の方法、これに
準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色
固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.21 (3H, s), 7.02-7.08 (1
H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.11 (1/2H, s), 7.
34 (1/2H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.36 (1/2H, d
d, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.42 (1/2H, s), 7.43 (1/
2H, s), 7.74 (1/2H, s), 8.01 (1/2H, d, $J=8.$
20 6 Hz), 8.02 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d,
 $J=2.7\text{ Hz}$), 8.58 (1/2H, dd, $J=2.7, 1.6\text{ Hz}$),
8.60 (1/2H, dd, $J=2.7, 1.6\text{ Hz}$), 8.67 (1/2H,
d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.68 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.5
9 (1/2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.62 (1/2H, d, $J=1.6$
25 Hz), 10.47 (1/2H, brs), 10.61 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

実施例 202

5 - (2-フルオロフェノキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例200で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メ
 5 タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン
 15 mgのジメチルホルムアミド0.5 ml溶液に、1H-ピラゾール-3-
 カルボキサアルデヒド3.9 mgを加え、反応液を90度にて30分間攪拌し
 た。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i
 e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホ
 10 ルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s), 6.94-6.99 (1
 H, m), 7.01-7.15 (4H, m), 7.25-7.65 (2H,
 m), 7.31 (1H, dd, $J=8.9, 2.7\text{ Hz}$), 7.66 (1H,
 d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.40
 15 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 466 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例203

5 - (2-フルオロフェノキシ) - 2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例200で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メ
 タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン
 15 mgのジメチルホルムアミド0.5 ml溶液に、1-メチル-1H-ピラ
 25 ゴール-3-カルボン酸4.3 mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール6.0 m
 g、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・
 一塩酸塩8.5 mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、ク
 ロロホルムにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
 を減圧留去し、得られた残渣にp-トルエンスルホン酸3 mgを加え、反応液

を120度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.94–7.00 (1H, m), 6.99 (1/2H, brs), 7.00–7.14 (4H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.30 (1/2H, brs), 7.40 (1/2H, brs), 7.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.65 (1/2H, brs), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 480 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例204

15 5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタン
スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程1)

4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

20 実施例196 (工程3) で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-クロロフェノールを用いて、実施例196 (工程4) ~ (工程5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

25 (工程2)

5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程1)で得られた4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン35mgのメタノール1ml溶液に、アニリン及びピリジン-2-カルボキサアルデヒド(1:1)の1Mメタノール溶液0.26mlを加え、反応液を60度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.17 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.26-7.66 (4H, m), 7.66-7.80 (1H, br s), 7.90-8.08 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例205

5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例204(工程1)で得られた4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン38mgのN-メチルピロリジノン0.5ml溶液に、メチルピラジン-2-イミデート(Pyrazine-2-carboximidic acid methyl ester)15mg及びメタンスルホン酸0.0065mlを加え、反応液を120度にて20分間攪拌した。反応液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を黄色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.60–7.82 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.48 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例206

5-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例196 (工程3) で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例196 (工程4) 乃至 (工程6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

20 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.17 (3H, s), 6.93–6.98 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.40–7.81 (6H, m), 7.97–8.05 (2H, m), 8.24–8.39 (2H, m), 8.73–8.87 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 527 $[\text{M}+\text{H}]$

25

実施例207

5-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 206 で得られた 4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-
5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,
2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例 20
5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
5により、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.17 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.44-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
10 7.84-7.86 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
8.31 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 9.50 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 528 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 208

5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-
6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイ
ミダゾール

実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4-(6-メタンスルホ
20 ニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 3-
トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例 196 (工程 4) ~ (工程
6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.20 (3H, s), 7.00-7.15 (2
25 H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.45-7.55 (3
H, m), 7.66 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, br
s), 7.99-8.04 (2H, m), 8.30-8.35 (2H, m),
8.77 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 527 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 209

5- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6- (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4- (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニルアミン、及び 4-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例 196 (工程 4) 乃至 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.46-7.77 (4H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.00-8.04 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例 210

5- (2-ジフルオロメチルフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6- (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4- (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニルアミン、及び 2-ジフルオロメチルフェノールを用いて、実施例 196 (工程 4) 乃至 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.17 (3H, s), 6.70 (1H, t, $J=55.2\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.40-7.46 (2H, m), 7.50-7.5

9 (3H, m), 7.59–7.82 (1H, m), 7.98–8.04 (2H, m), 8.27–8.35 (2H, m), 8.76 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

5 実施例 211

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び
ジャーナル オブ メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、1999 年 第 42 巻、12 号、
2251 頁–2259 頁に記載されている方法にて合成した 2-フルオロ-ピ
15 リジン-3-オールを用いて、実施例 196 (工程 4) 乃至 (工程 6) と同様
の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 7.11–7.17 (1H, m), 7.22 (1/2H, s), 7.29–7.36 (2H, m), 7.29–7.36 (1/2H, m), 7.40–7.43 (1H, s), 7.5
20 3 (1/2H, s), 7.72 (1/2H, s), 7.88–7.93 (1H, m), 7.93–7.96 (1H, m), 7.99–8.03 (1H, m),
8.37–8.41 (2H, m), 8.65–8.67 (1H, m), 10.78 (1/2H, brs), 10.82 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

25

実施例 212

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 2 1 1 で得られた 4 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン、及びピラジン - 2 - カルボン酸を用いて、実施例 1 9 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 3. 2 1 (3 H, s) , 7. 1 4 - 7. 1 9 (1 H, m) , 7. 2 3 (1 / 2 H, s) , 7. 2 6 - 7. 4 0 (2 H, m) , 7. 4 6 (1 / 2 H, s) , 7. 5 4 (1 / 2 H, s) , 7. 5 6 (1 / 2 H, s) , 7. 9 6 - 8. 0 0 (1 H, m) , 8. 0 3 (1 H, dd, J = 8. 6 , 3. 9 Hz) , 8. 4 1 (1 H, dd, J = 2. 7 , 1. 6 Hz) , 8. 6 2 (1 H, ddd, J = 4. 7 , 2. 7 , 1. 6 Hz) , 8. 6 9 - 8. 7 1 (1 H, m) , 9. 6 2 (1 H, dd, J = 6. 3 , 1. 6 Hz) , 10. 4 8 (1 / 2 H, brs) , 10. 5 6 (1 / 2 H, brs)

ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

実施例 2 1 3

5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

実施例 2 1 1 で得られた 4 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン、及び 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサルデヒドを用いて、実施例 2 0 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 3. 2 1 (3 H, s) , 7. 0 8 (1 H, d, J = 2. 3 Hz) , 7. 0 9 - 7. 1 9 (1 H, m) , 7. 1 9 - 7. 4 9 (4 H, m) , 7. 7 1 (1 H, d, J = 2. 3 Hz) , 7. 8 8 - 7. 9 6 (1 H, m) , 7. 9 7 - 8. 0 3 (1 H, m) , 8. 3 6 (1 H, d, J = 2. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 467 [M+H]

実施例 214

5 5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 211 で得られた 4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.20 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.19 (1/2H, brs), 7.26-7.33 (2H, m), 7.35
15 (1/2H, brs), 7.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.52 (1/2H, brs), 7.67 (1/2H, brs), 7.91-7.94 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.5 Hz), 10.13 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

20

実施例 215

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び参考例 2 で得られた 2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 196 (工程 4) 乃至 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.22 (3H, s), 7.19–7.27 (1H, m), 7.29–7.86 (6H, m), 7.95–8.07 (3H, m), 8.33–8.35 (1H, m), 8.45–8.48 (1H, m), 8.77 (1H, s).

5 ESI-MS (m/e) : 526 [M+H]

実施例 216

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1

10 H-ベンズイミダゾール

実施例 215 で得られた 4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.20 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$), 7.30–7.90 (4H, m), 7.62 (1H, t, $J=72.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.77–8.83 (2H, m), 9.48 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例 217

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メ
 25 タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 215 で得られた 4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボ

ン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.22 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.17–7.82 (6H, m), 7.90–7.99 (3H, m), 8.42–8.45 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 529 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 218

5- (2-シアノピリジン-3-イルオキシ) -6- (6-メタンスルホニル
10 ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

(工程 1)

4- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロ-
5- (1-オキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -フェニルアミンの合成

15 実施例 196 (工程 3) で得られた 5-フルオロ-4- (6-メタンスルホ
ニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロ-フェニルアミン、及び 1-
オキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 196 (工程 4) と同様の方
法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化
合物を得た。

20 (工程 2)

4- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロ-
5- (2-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ) -フェニルアミンの合成

4- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロ-
5- (1-オキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -フェニルアミン 216 mg
25 のアセトニトリル 6 ml 溶液に、トリメチルシリルニトリル 0.90 ml、及
びトリエチルアミン 0.90 ml を加えた後、反応液を加熱還流下、一終夜攪
拌した。溶媒を減圧留去した後、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシ
ラザンを加え、反応液を加熱還流下、1 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝30／1）にて精製し、表題化合物を得た。

（工程3）

5 5-（2-シアノピリジン-3-イルオキシ）-6-（6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ）-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-（6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-ニトロ-5-（2-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ）-フェニルアミンを用いて、実施例196（工程5）及び（工程6）と同様の方法、これに準じた方法又は
10 これらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.22 (3/2H, s), 3.23 (3/2H, s), 7.18-7.23 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.76-7.78 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.20-8.23 (1
15 H, m), 8.37-8.44 (2H, m), 8.58-8.67 (1H, m), 11.04 (1H, br s)
ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

実施例219

20 5-（2-シアノピリジン-3-イルオキシ）-6-（6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ）-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例218（工程3）で得られた4-（2-シアノピリジン-3-イルオキシ）-5-（6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例197と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (3/2H, s), 3.24 (3/2H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m),

7. 55 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7. 80 (1/2H, s), 7. 8
2 (1/2H, s), 8. 04 (1/2H, s), 8. 06 (1/2H, s),
8. 19-8. 21 (1H, m), 8. 41 (1H, dd, $J=4.5, 1.2$
Hz), 8. 65 (1H, dd, $J=3.9, 2.3$ Hz), 8. 73 (1
5 H, d, $J=2.3$ Hz), 9. 65 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.
99 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 486 [M+H]

実施例 220

10 5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 218 (工程 3) で得られた 4-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1H-ピラゾール-3-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 202 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3. 22 (3H, s), 7. 12 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7. 17-7. 25 (2H, m), 7. 40-7. 48 (2
20 H, m), 7. 71-7. 74 (1H, m), 7. 72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8. 00-8. 03 (1H, m), 8. 17-8. 21 (1H, m), 8. 38-8. 41 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 474 [M+H]

25 実施例 221

5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタ
ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程 1)

3-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

実施例196 (工程1) で得られた (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 10.0 g のジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ピリジン 10.9 g、及び炭酸セシウム 21.6 g を加え、反応液を 100 度にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/9) にて精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を 4 規定塩酸-ジオキサンに溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/9) にて精製し、表題化合物を得た。

15 (工程2)

5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニルアミンの合成

3-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミン 10.5 g のトリフルオロ酢酸 100 ml 溶液に、硝酸カリウム 3.8 g を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し、表題化合物を得た。

25 (工程3)

5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

- 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン 150 mg の N-メチルピロリジノン 3 ml 溶液に、2-ヒドロキシベンゾニトリル 60 mg、及び炭酸カリウム 70 mg を加え、反応液を 90 度にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、沈殿物を濾取することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール 5 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 10 mg、及びヒドラジン・一水和物 0.12 ml を加え、反応液を 1 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 160 mg を得た。得られた粗生成物 35 mg のメタノール 3 ml 溶液に、アニリン及びピリジン-2-カルボキサアルデヒド (1:1) の 1 M メタノール溶液 0.20 ml を加え、反応液を 80 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F 254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。
- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.50-7.60 (2H, m), 7.60-7.90 (3H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s)
- ESI-MS (m/e): 498 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 222

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 25 実施例 221 (工程 3) で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.38 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, td, $J=7.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.68–7.90 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=2.0, 1.2\text{ Hz}$), 9.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 499 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 223

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 221 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2-フルオロフェノールを用いて、実施例 221 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18–1.24 (3H, m), 3.02–3.41 (2H, m), 6.97–7.40 (5H, m), 7.47–7.77 (3H, m), 7.96–8.04 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.39–8.42 (1H, m), 8.73–8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]$

25

実施例 224

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 2 2 3 で得られた 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - (6 - エ
 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン、
 及びメチル ピラジン - 2 - イミデートを用いて、実施例 2 0 5 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 5 を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 2 (3 H, t, $J = 7. 4 \text{ Hz}$), 3. 3
 8 (2 H, q, $J = 7. 4 \text{ Hz}$), 7. 5 2 (1 H, dd, $J = 3. 1, 8. 6 \text{ Hz}$),
 7. 0 0 - 7. 8 0 (6 H, m), 8. 0 4 (1 H, d, $J = 8. 6 \text{ Hz}$), 8. 4 2 (1 H, d, $J = 3. 1 \text{ Hz}$), 8. 7 2 (1 H, s),
 10 8. 7 9 (1 H, s), 9. 4 9 (1 H, s)

ESI-MS (m/e) : 4 9 2 [$M+H$]

実施例 2 2 5

5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) -
 15 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール

実施例 2 2 3 で得られた 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - (6 - エ
 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン、
 及び 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 2 0 2 と
 20 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 2 (3 H, t, $J = 7. 4 \text{ Hz}$), 3. 3
 0 - 3. 4 2 (2 H, m), 6. 8 8 (1 H, d, $J = 1. 6 \text{ Hz}$), 6. 9
 9 - 7. 0 4 (1 H, m), 7. 0 7 - 7. 2 0 (3 H, m), 7. 2 2 - 7.
 25 4 3 (1 H, m), 7. 4 9 (1 H, dd, $J = 7. 8, 3. 1 \text{ Hz}$), 7.
 5 6 - 7. 6 8 (1 H, m), 7. 8 3 (1 H, d, $J = 1. 6 \text{ Hz}$), 8.
 0 2 (1 H, d, $J = 7. 8 \text{ Hz}$), 8. 3 9 (1 H, d, $J = 3. 1 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 4 8 0 [$M+H$]

実施例 2 2 6

5-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 5 実施例 2 2 1 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2, 3-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 2 2 1 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 6 9-6. 7 5 (1H, m), 6. 9 1-7. 0 2 (2H, m), 7. 2 0 (1/2H, s), 7. 2 7-7. 3 4 (1H, m), 7. 3 7-7. 4 7 (1H, m), 7. 4 1 (1/2H, s), 7. 5 3 (1/2H, s), 7. 7 2 (1/2H, s), 7. 8 7-7. 9 2 (1H, m), 8. 0 0 (1/2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8. 0 1 (1/2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8. 3 6-8. 4 1 (1H, m), 8. 4 2 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 6 3-8. 6 7 (1H, m), 10. 7 5 (1/2H, brs), 10. 8 0 (1/2H, brs)
- 15 ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

20

実施例 2 2 7

5-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 25 実施例 2 2 6 で得られた 4-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 1 9 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、3. 38 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$)、3. 39 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$)、6. 72–6. 78 (1H, m)、6. 92–7. 05 (2H, m)、7. 22 (1/2H, s)、7. 33 (1/2H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$)、
 5 7. 34 (1/2H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$)、7. 45 (1/2H, s)、7. 53 (1/2H, s)、7. 75 (1/2H, s)、8. 01 (1/2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、8. 02 (1/2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、8. 43 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、8. 60 (1/2H, dd, $J=2.5, 1.6\text{ Hz}$)、8. 62 (1/2H, dd, $J=2.5, 1.6\text{ Hz}$)、
 10 8. 69 (1/2H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、8. 70 (1/2H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、9. 61 (1/2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)、9. 63 (1/2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)、10. 52 (1/2H, brs)、10. 62 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 510 $[\text{M}+\text{H}]$

15

実施例 228

5 – (2, 3-ジフルオロフェノキシ) – 2 – (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) – 6 – (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) – 1H-ベンズイミダゾール

20 実施例 226 で得られた 4 – (2, 3-ジフルオロフェノキシ) – 5 – (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) – ベンゼン – 1, 2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 29 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、3. 37 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$)、3. 38 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$)、3. 97 (2H, s)、3. 98 (1H, s)、6. 65–6. 75 (1/3H, m)、6. 87 (1/2H, brs)、6. 89–7. 01 (3H, m)、7. 10–7. 19 (1H, m)、7. 26–7. 38 (1H, m)、7. 3

0 (1/2H, s), 7.45 (2/3H, d, J=2.3Hz), 7.47
 (1/3H, d, J=2.3Hz), 7.50-7.53 (1/6H, m),
 7.62-7.67 (1/2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.
 39 (1/3H, d, J=2.5Hz), 8.54 (2/3H, d, J=2.
 5 Hz), 10.00-10.25 (1H, m)
 5 ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例229

5- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-
 10 (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダ
 ザール

実施例221 (工程2) で得られた5-フルオロ-4- (6-エタンスルホ
 ニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニルアミン、及び2,
 4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例221 (工程3) と同様の方法、
 15 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を無色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4Hz), 3.3
 7 (1H, q, J=7.4Hz), 3.38 (1H, q, J=7.4Hz),
 6.81-6.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.0
 20 6 (1/2H, s), 7.33 (1/2H, s), 7.32 (1/2H, dd,
 J=8.6, 2.7Hz), 7.34 (1/2H, dd, J=8.6, 2.7
 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.40 (1/2H, s), 7.
 70 (1/2H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 8.00 (1/2
 H, d, J=8.6Hz), 8.01 (1/2H, d, J=8.6Hz), 8.
 25 34-8.39 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=2.7Hz), 8.
 62-8.67 (1H, m), 10.67 (1/2H, brs), 10.76
 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 230

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 5 実施例 229 で得られた 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 197 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.38 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.39 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.82-6.95 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.08 (1/2H, s), 7.34 (1/2H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.35 (1/2H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.38 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.74 (1/2H, s), 8.02 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.03 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.46 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.58 (1/2H, dd, $J=2.7, 1.6\text{ Hz}$), 8.60 (1/2H, dd, $J=2.7, 1.6\text{ Hz}$), 8.67 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.68 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.59 (1/2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.61 (1/2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 10.54 (1/2H, brs), 10.69 (1/2H, brs)

E SI-MS (m/e): 510 $[\text{M}+\text{H}]$

25 実施例 231

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 229 で得られた 4- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -5-
 (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-
 ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実
 5 施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
 ることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.3
 8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.98 (3H, s), 6.78-6.8
 5 (1H, m), 6.85-6.93 (1H, m), 6.93-6.98 (1
 H, m), 6.93-6.98 (1/2H, m), 6.99 (1H, d, $J=$
 10 2.3 Hz), 7.02 (1/2H, brs), 7.27-7.34 (1H,
 m), 7.36 (1/2H, brs), 7.46 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$),
 7.64 (1/2H, brs), 7.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 8.43 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.19 (1/2H, br
 s), 10.29 (1/2H, brs)

15 ESI-MS (m/e): 512 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 232

5- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-
(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダ
 20 ゾール

実施例 221 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4- (6-エタンスルホ
 ニルピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニルアミン、及び 2,
 5-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 221 (工程 3) と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 25 を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.3
 8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.76-6.89 (2H, m), 7.1
 5-7.24 (1H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.71 (1
 H, s), 8.01 (1H, td, $J=7.4, 2.3\text{ Hz}$), 8.04 (1

H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

5 実施例 233

5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-1-オキシド-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 232 で得られた 5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 7.5 mg のクロロホルム 1.5 ml 溶液に、
 10 m-クロロ過安息香酸 7.5 mg を加えた後、反応液を 45 度にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー
 [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-
 15 0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.38 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.78-6.90 (2H, m), 7.20 (1H, td, $J=9.8, 5.1\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=6.6, 3.1\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)
 25 z)

ESI-MS (m/e) : 525 [M+H]

実施例 234

5 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダ
ゾール

実施例 2 3 2 で得られた 4 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 -
 5 (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ベンゼン - 1, 2 -
 ジアミン、及びメチル ピラジン - 2 - イミデートを用いて、実施例 2 0 5 と
 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 4 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3. 3
 10 8 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 6. 7 7 - 6. 9 1 (2H, m), 7. 1
 7 - 7. 2 4 (1H, m), 7. 5 1 (1H, s), 7. 5 2 (1H, dd,
 $J=7.4, 4.3\text{ Hz}$), 7. 7 4 (1H, s), 8. 0 4 (1H, d, J
 $=7.4\text{ Hz}$), 8. 4 1 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8. 7 4 (1H,
 d, $J=4.3\text{ Hz}$), 8. 8 0 (1H, dd, $J=2.3, 1.8\text{ Hz}$),
 15 9. 5 1 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 510 [$M+H$]

実施例 2 3 5

5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
 20 (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ベンズイミダ
ゾール

実施例 2 2 1 (工程 2) で得られた 5 - フルオロ - 4 - (6 - エタンスルホ
 ニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び 2,
 6 - ジフルオロ - フェノールを用いて、実施例 2 2 1 (工程 3) と同様の方法、
 25 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3
 8 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 9 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$),
 6. 6 8 - 6. 7 5 (1/2H, m), 6. 9 0 - 7. 0 0 (2H, m), 7.

1 2-7. 26 (1H, m), 7. 27-7. 53 (3H, m), 7. 68-
 7. 72 (1/2H, m), 7. 84-7. 92 (1H, m), 7. 98-8.
 04 (1H, m), 8. 31-8. 39 (1H, m), 8. 41 (1/2H,
 d, J=2. 3Hz), 8. 56 (1/2H, d, J=2. 3Hz), 8. 5
 5 7-8. 63 (1H, m), 10. 59-10. 88 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

実施例 236

5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-6-
 10 (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダ
 ゴール

実施例 235 で得られた 4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -5-
 (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-
 ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 197 と同様の方
 15 法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化
 合物を無色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1. 29 (3H, t, J=7. 4Hz), 3. 3
 8 (1/2H, q, J=7. 4Hz), 3. 39 (1H, q, J=7. 4H
 z), 3. 40 (1/2H, q, J=7. 4Hz), 6. 73-6. 78 (1
 20 /2H, m), 6. 93-7. 04 (2H, m), 6. 93-7. 04 (1/
 2H, m), 7. 14-7. 20 (1/2H, m), 7. 22 (1/4H,
 s), 7. 31-7. 42 (1H, m), 7. 44 (1/4H, s), 7. 4
 5 (1/4H, s), 7. 53 (1/4H, s), 7. 74 (1/4H, s),
 7. 75 (1/4H, s), 8. 00-8. 05 (1H, m), 8. 43 (1
 25 /2H, d, J=2. 7Hz), 8. 56 (1/4H, dd, J=2. 5, 1.
 6Hz), 8. 57 (1/2H, d, J=2. 7Hz), 8. 59 (1/4H,
 dd, J=2. 5, 1. 6Hz), 8. 60 (1/4H, dd, J=2. 5,
 1. 6Hz), 8. 61 (1/4H, dd, J=2. 5, 1. 6Hz), 8.
 66 (1/4H, d, J=2. 5Hz), 8. 67 (1/4H, d, J=2.

5 Hz), 8.68 (1/4H, d, J=2.5 Hz), 8.69 (1/4H, d, J=2.5 Hz), 9.56 (1/4H, d, J=1.6 Hz), 9.60 (1/4H, d, J=1.6 Hz), 9.61 (1/4H, d, J=1.6 Hz), 9.63 (1/4H, d, J=1.6 Hz), 10.36 (1/4H, brs), 10.48 (1/4H, brs), 10.51 (1/4H, brs), 10.57 (1/4H, brs)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 237

10 5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例 235 で得られた 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.38 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 6.87 (1/2H, brs), 6.93-7.00 (3H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.18 (1/2H, s), 7.30 (1/2H, s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.63 (1/2H, brs), 7.98-8.03 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.18 (1/2H, brs), 10.35 (1/2H, brs)

25

ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例 238

5-（2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ）-2-ピラジン-2-イル-
6-（6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイ
ミダゾール

実施例 2 2 1（工程 2）で得られた 5-フルオロ-4-（6-エタンスルホ
ニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 2-
トリフルオロメトキシ-フェノールを用いて、実施例 1 9 6（工程 4）、（工
程 5）、及び実施例 2 0 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
とを順次組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 7 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3
6 and 3. 3 7 (total 2H, each q, $J=7.4\text{ Hz}$),
6. 9 5-7. 0 0 (1H, m), 7. 1 2-7. 4 6 (5H, m), 7. 5
0 and 7. 7 6 (total 1H, each s), 7. 9 8 an
d 8. 0 0 (total 1H, each d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 4
1 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 5 9-8. 6 2 (1H, m), 8. 6
8 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9. 6 1 and 9. 6 3 (total
1H, each d, $J=1.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 558 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 2 3 9

5-（2-フルオロピリジン-3-イルオキシ）-6-（6-エタンスルホニ
ルピリジン-3-イルオキシ）-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミ
ダゾール

実施例 2 2 1（工程 2）で得られた 5-フルオロ-4-（6-エタンスルホ
ニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 2-
フルオロ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 2 2 1（工程 3）と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3
8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 1-7. 1 6 (1H, m), 7. 2

4 (1/2H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.41-7.45
 (1H, m), 7.43 (1/2H, s), 7.55 (1/2H, s), 7.
 72 (1/2H, s), 7.88-7.94 (2H, m), 7.99-8.0
 3 (1H, m), 8.38-8.41 (2H, m), 8.65-8.67 (1
 5 H, m), 10.94 (1/2H, brs), 10.98 (1/2H, br
 s)

ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例240

10 5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニ
 ルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミ
 ダゾール

実施例239で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-
 5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,
 15 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例197と同様
 の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
 題化合物を無色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.4Hz), 3.3
 8 (1H, q, J=7.4Hz), 3.39 (1H, q, J=7.4Hz),
 20 7.13-7.24 (1H, m), 7.24 (1/2H, s), 7.26-7.
 39 (2H, m), 7.47 (1/2H, s), 7.56 (1/2H, s),
 7.77 (1/2H, s), 7.95-8.05 (2H, m), 8.40 (1
 H, d, J=2.3Hz), 7.62 (1/2H, dd, J=2.4, 1.6
 Hz), 8.63 (1/2H, dd, J=2.4, 1.6Hz), 8.70
 25 (1/2H, d, J=2.4Hz), 8.71 (1/2H, d, J=2.4H
 z), 9.62 (1/2H, d, J=1.6Hz), 9.63 (1/2H, d,
 J=1.6Hz), 10.45 (1/2H, brs), 10.51 (1/2H,
 brs)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 2 4 1

5- (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1
5 H-ベンズイミダゾール

実施例 2 3 9 で得られた 4- (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) -5- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1H-ピラゾール-3-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 2 0 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.08-7.13 (1H, m), 7.20 (1/2H, brs), 7.24-7.30 (2H, m), 7.34 (1/2H, brs), 7.52 (1/2H, brs), 7.65 (1/2H, brs), 7.71 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.88-7.92 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]$

20 実施例 2 4 2

5- (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) -6- (6-エタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

実施例 2 2 1 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニルアミン、及び 2-クロロ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 2 2 1 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 4–7. 2 0 (2H, m), 7. 2 8 (1/2H, s), 7. 2 0–7. 3 1 (1H, m), 7. 4 0–7. 4 6 (1H, m), 7. 4 6 (1/2H, s), 7. 6 0 (1/2H, s), 7. 7 6 (1/2H, s), 7. 8 8–7. 9 3 (1H, m), 8. 0 0 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 0 1 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 1 1–8. 1 6 (1H, m), 8. 3 1–8. 3 5 (1H, m), 8. 3 8–8. 4 2 (1H, m), 8. 6 4–8. 6 8 (1H, m), 10. 8 2–10. 9 5 (1H, m)
- 10 ESI-MS (m/e) : 508 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 2 4 3

- 5 5 – (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) – 6 – (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) – 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 15 実施例 2 4 2 で得られた 4 – (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) – 5 – (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) – ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 1 9 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
- 20 題化合物を無色固体として得た。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 2 9 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 7 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 8–7. 2 4 (2H, m), 7. 3 0 (1/2H, s), 7. 3 1 (1/2H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7. 3 2 (1/2H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7. 5 1 (1/2H, s), 7. 6 1 (1/2H, s), 7. 8 1 (1/2H, s), 8. 0 2 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 0 4 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 1 5–8. 2 0 (1H, m), 8. 3 5 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 3 6 (1/2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 6 3 (1/2H, dd, $J=2.3, 1.6\text{ Hz}$), 8. 6 4 (1/2H, dd, $J=2.3, 1.$
- 25

6 Hz), 8.72 (1/2H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1/2H, d, J=2.3 Hz), 9.64 (1/2H, d, J=1.6 Hz), 9.65 (1/2H, d, J=1.6 Hz), 10.60 (1/2H, brs), 10.68 (1/2H, brs)

5 ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 244

10 5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例 242 で得られた 4-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.01 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.39 (1/2H, brs), 7.48 (1/2H, brs), 7.49 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.58 (1/2H, brs), 7.69 (1/2H, brs), 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.28 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

25

実施例 245

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 2 2 1 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 1-オキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 2 1 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色
5 固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 3 0 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 7 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 2-7. 2 6 (3H, m), 7. 3 8-7. 4 5 (2H, m), 7. 4 5 (1/2H, s), 7. 4 6 (1/2H, s), 7. 7 5 (1H, s), 7. 8 9-7. 9 4 (1H, m), 7. 9 9-
10 8. 0 5 (1H, m), 8. 2 2-8. 2 6 (1H, m), 8. 3 9-8. 4 3 (1H, m), 8. 6 7-8. 7 0 (1H, m), 10. 8 8 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 499 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 2 4 6

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 2 4 5 で得られた 4-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-
20 5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 1 9 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 3 5 (3/2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1. 3 7 (3/2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 8 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 9 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 9-7. 2 6 (2H, m), 7. 4 2-7. 4 7 (1H, m), 7. 5 3 (1/2H, s), 7. 5 4 (1/2H, s), 7. 8 0 (1/2H, s), 7. 8 1 (1/2H, s),
25 8. 0 4 (1/2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 0 5 (1/2H, d, $J=$

8. 6 Hz), 8. 22-8. 25 (1H, m), 8. 40-8. 43 (1H, m), 8. 64-8. 66 (1H, m), 8. 73 (1H, d, J=2. 5 Hz), 9. 65 (1H, d, J=1. 5 Hz), 10. 87 (1/2H, br s), 10. 90 (1/2H, br s)

5 ESI-MS (m/e) : 500 [M-H]

実施例 247

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1

10 H-ベンズイミダゾール

実施例 221 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホ
 ニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 2-
 ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 221 (工程
 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 15 により、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 10 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3.
 36 (2H, q, J=7. 4 Hz), 7. 18-7. 25 (1H, m), 7.
 31-7. 87 (6H, m), 7. 94-8. 07 (3H, m), 8. 32-
 8. 36 (1H, m), 8. 46-8. 49 (1H, m), 8. 77 (1H,
 20 s)

ESI-MS (m/e) : 540 [M+H]

実施例 248

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エ
タンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール

実施例 247 で得られた 4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イ
 ルオキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベン
 ゼン-1, 2-ジアミン、及びメチル ピラジン-2-イミデートを用いて、

実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.07–7.11 (1H, m), 7.17 and 7.76 (total 1H, each s), 7.29–7.34 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J=72.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.96–8.03 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.60 and 8.62 (total 1H, each s), 8.69 (1H, s), 9.60 and 9.63 (total 1H, each d, $J=1.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 541 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 249

5 – (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) – 6 – (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) – 2 – (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) – 1H-ベンズイミダゾール

実施例 247 で得られた 4 – (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) – 5 – (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) – ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.36 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.00 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.19 (1H, br s), 7.26–7.75 (4H, m), 7.63 (1H, t, $J=72.4\text{ Hz}$), 7.90–7.99 (3H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 543 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 250

6-ベンジルオキシ-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリンの合成

- 5 4-ベンジルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン 4.94 g のメタノール 60 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 2.91 ml 及び展開ラネーニッケル触媒約 1 g を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程2)

- 10 N-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)ピラジンカルボキサミドの合成

- 15 4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン 4.13 g のピリジン 60 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 2.59 g 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 4.73 g を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。ピリジンを減圧留去した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

(工程3)

N-(4-ベンジルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピラジンカルボキサミドの合成

- 20 N-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)ピラジンカルボキサミド 5.80 g のクロロホルム 40 ml 懸濁液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 40 ml 及び硝酸カリウム 1.99 g を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和重曹水を加えた。生成した沈殿物を濾取した後に、水にて洗浄した。得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄
- 25 することにより、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程4)

N-(4-ベンジルオキシ-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル)ピラジンカルボキサミドの合成

N- (4-ベンジルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) ピラジンカルボキサミド 2. 14 g のジメチルホルムアミド 16 ml 溶液に、2-フルオロフェノール 0. 54 ml 及び炭酸カリウム 2. 53 g を加え、反応液を 90 度で 5 時間攪拌した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、
5 表題化合物を黄色固体として得た。

(工程 5)

5-ベンジルオキシ-6-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

N- (4-ベンジルオキシ-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ニトロ
10 フェニル) ピラジンカルボキサミド 1. 52 g のジメチルホルムアミド 16 ml 懸濁液に、塩化スズ (II) 二水和物 3. 72 g を加え、反応液を 80 度にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、
15 得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、
表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5. 15 and 5. 17 (total 2H, each s), 6. 78-6. 93 (1H, m), 7. 06-7. 40 (9H, m), 7. 54 and 7. 57 (total 1H, each s), 8. 73 and 8. 74 (total 1H, each s), 8. 76-8. 79 (1H, m), 9. 43 and 9. 44 (total 1H, each d, $J=1. 6\text{ Hz}$)
20

ESI-MS (m/e): 413 $[M+H]$

実施例 251

25 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-シアノーピリミジン-5-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

実施例 250 で得られた 5-(2-フルオロフェノキシ)-6-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 697 mg のメタノール 10 ml 及びテトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 500 mg を加え、反応液を水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

（工程 2）

10 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-シアノーピリミジン-5-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

工程 1 で得られた 5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 7.0 mg の N-メチルピロリジノン 0.5 ml 溶液に、5-ブロモ-2-シアノーピリミジン 7.0 mg、炭酸セシウム 15 mg を加えた後、反応液を 90 度にて 15 分間攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.01-7.58 (5H, m), 7.64-7.82 (1H, m), 8.52 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.44 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 426 [M+H]

25 実施例 252

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 251 (工程 1) で得られた 5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び 5-ブ

ロモ-2-シアノピリジンを用いて、実施例251(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.01–7.30 (5H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 3.1\text{ Hz}$), 7.55–7.77 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.47 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 425 $[\text{M}+\text{H}]$

10 実施例253

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例251(工程1)で得られた5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール21mgのN-メチルピロリジノン1ml溶液に、5-ブロモ-2-トリフルオロメチル-ピリジン16mg、炭酸セシウム50mg、及び酸化銅(II)10mgを加えた後、反応液を130度にて5時間攪拌した。沈殿物を濾別した後、溶液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.70–7.84 (6H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}, 2.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.49 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 468 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例254

5 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 4-フルオロ-2-ピラジン-
2-イル-6 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1
H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

- 5 2, 3-ジフルオロ-1 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 4-ニトロベンゼンの合成

2, 3, 4-トリフルオロニトロベンゼン 135 mg の N-メチルピロリジノン 3 ml 溶液に、6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オール 112 mg、及び炭酸カリウム 100 mg を加え、反応液を 50 度にて 1 時間攪拌した。

- 10 反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し、表題化合物を得た。

(工程 2)

- 15 N - (2, 3-ジフルオロ-4 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-ニトロフェニル) ピラジンカルボキサミドの合成

2, 3-ジフルオロ-1 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 4-ニトロベンゼン 22 mg のメタノール 3 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 0.2 ml 及び展開ラネーニッケル触媒約 0.01 g を加え、反応液を室温で 15 分間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のピリジン 1 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 12 mg 及び 1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 25 mg を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次

- 25 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のトリフルオロ酢酸 2 ml 溶液に、発煙硝酸 0.1 ml を加え、反応液を 45 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel TM 60 F 254、Art 5

744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

5 5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-フルオロ-2-ピラジニン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

N-(2,3-ジフルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-ニトロフェニル)ピラジニカルボキサミド8.6mgのN-メチルピロリジノン0.5ml溶液に、2,6-ジフルオロフェノール8mg及び炭酸カリウム8mgを加え、反応液を90度で15分間攪拌した後、塩化スズ(II)二水和物75mgを加え、反応液を90度にて一終夜攪拌した。さらにp-トルエンスルホン酸3mgを加え、反応液を90度で2時間攪拌した。沈殿物を濾別した後、溶液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を褐色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 3.22 (3H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.80 (1H, s), 9.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 514 [M+H]

25 実施例255

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-7-フルオロ-2-ピラジニン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

2, 3-ジフルオロ-1-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンの合成

2, 3, 4-トリフルオロ-ニトロベンゼン 500 mg の N-メチルピロリジノン 13 ml 溶液に、2, 6-ジフルオロフェノール 470 mg、及びテ
5 トラブチルアンモニウムブロミド 1.5 g を加え、反応液を 130 度にて一終
夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／
1）にて精製し、表題化合物を得た。

10 （工程 2）

5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-7-フルオロ-2-ピリジン-
2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1
H-ベンズイミダゾールの製造

2, 3-ジフルオロ-1-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-ニト
15 ロベンゼン、及び参考例 4 で得られた 6-エタンスルホニル-ピリジン-
3-オールを順次用いて、実施例 254（工程 2）、（工程 3）と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.4
20 1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.91-6.96 (1H, m), 7.1
4 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27-7.34 (1H, m), 7.4
8-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$
z), 7.99 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.$
8 Hz), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=2.$
25 7 Hz), 8.70-8.76 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 527 [$M+H$]

実施例 256

5 - (ピリジン-2-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6 - (4-メ
タンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例 14 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニル-フェノ
キシ) - 2-ニトロ-フェニルアミン、及び 2-ヒドロキシピリジンを用いて、
5 実施例 14 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
ることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.09 (3H, s), 6.81 (1H, d, J
= 8.2 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02-7.0
7 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.55 (1H, s),
10 7.63 (1H, s), 7.71-7.77 (1H, m), 7.83 (2H,
d, J = 8.6 Hz), 7.98-8.03 (2H, m), 8.31 (1H,
d, J = 7.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 4.3 Hz)
ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

15 実施例 257

5 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (4-メ
タンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミ
ダゾール

実施例 14 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニル-フェノ
キシ) - 2-ニトロ-フェニルアミン、及び 2-ジフルオロメトキシ-ピリジ
ン-3-オールを用いて、実施例 14 と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10 (3H, s), 7.05 (2H, d, J
= 8.4 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.33-7.70 (4
25 H, m), 7.48 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.87 (2H, d,
 J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.01 (1H,
t, J = 7.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.77
(1H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 525 [M+H]

実施例 258

5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 14 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 14 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を、
10 褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.06 (1H, td, $J=7.0, 2.7\text{ Hz}$), 6.84 (1/2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.88 (1/2H, dd, $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.05-7.15 (3H, m), 7.20 (1/2H, s), 7.28 (1/2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=6.6, 4.7\text{ Hz}$), 7.46 (1/2H, s), 7.60 (1/2H, s), 7.80-7.90 (3H, m), 8.36 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 489 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 259

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 (工程 1)

5-フルオロ-4-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミンの合成

6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例14と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程2)

5 5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

10 5-フルオロ-4-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニルアミン、及び2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例14と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.15 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.06-7.15 (1H, m), 7.30-7.70 (4H, m), 7.46 (1H, t, $J=72.9\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.99 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.74 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 539 [M+H]

20 実施例260

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例259(工程2)で得られた4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例197と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.27 and 1.28 (total 3H, each t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.09 and 3.10 (total 2H, each q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.98 and 6.99 (total 2H, each d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.04–7.10 (1H, m), 7.23 and 7.42 (total 1H, each s), 7.25–7.30 (1H, m), 7.36 and 7.37 (total 1H, each t, $J=73.0\text{ Hz}$), 7.52 and 7.73 (total 1H, each s), 7.80 and 7.81 (total 2H, each d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.90–7.96 (1H, m), 8.58–8.63 (1H, m), 8.68 and 8.69 (total 1H, each d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.61 and 9.63 (total 1H, each d, $J=1.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 540 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 261

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 259 (工程 1) で得られた 4-フルオロ-5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2,4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 259 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.19 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.89–6.95 (1H, m), 7.01–7.12 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23–7.67 (3H, m), 7.84 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.75 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 508 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 262

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 5 1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (6H, s), 3.87 (3H, s),
10 6.69 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.79-6.89 (2H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)
15 ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

実施例 263

4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 20 ピリジン-2-チオール及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 3.09 (3H, s),
6.90-7.08 (4H, m), 7.30-7.65 (6H, m), 7.8
25 5 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
8.45 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

実施例 264

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 2,6-ジフルオロフェノール、及び4-メタンスルホニルフェノール
5 を順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.25 (1H, s),
7.16-7.24 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.95 (2
10 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 265

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-メタンスルホニルフェノールを順次用いて、実施例67と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10 (3H, s), 3.63 (3H, s),
6.35 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.39 (1H, s), 7.06
25 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.42-7.52 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=6.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.91-8.00 (1H, m), 8.28-8.38 (1H, m), 8.71 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 489 [M+H]

実施例 266

4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-メタンスルホニル-ピ
5 リジン-3-イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び参考例 3 で得られた 6-メタンスル
ホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 68 と同様の方法、これ
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得
10 た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.39 (1H, s),
7.16-7.24 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
7.32-7.40 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.0
6 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$),
15 8.72 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s), 9.56
(1H, s)

ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

実施例 267

20 4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-メタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

実施例 266 で得られた 3- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -5-
(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-
25 ジアミンを用いて、実施例 196 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法
又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.32 (3H, s), 6.47 (1H, s),
7.19-7.26 (3H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.5
6-7.63 (2H, m), 8.05-8.11 (2H, m), 8.41 (1

H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

5 実施例 268

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、及び参考例4で得られた6-エタンスルホニルピリジン-3-イルを順次用いて、実施例68と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.38 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s), 9.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

20

実施例 269

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例268で得られた3-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例196(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.4

0 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.44 (1H, s), 7.18–7.25 (3H, m), 7.32–7.41 (1H, m), 7.55–7.62 (2H, m), 8.03–8.09 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)
 5 ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

実施例 270

10 4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホンル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロ-ピリジン-3-オール、及び6-メタンスルホンル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例68と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.23 (3H, s), 6.09 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=7.8, 5.5\text{ Hz}$), 7.59–7.61 (1H, m), 7.66–7.67 (1H, m), 7.84–7.85 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.70–8.74 (1H, m), 8.87 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 9.15 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.86 (1H, s)
 20

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

実施例 271、272

25 4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホンル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及び4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホンル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロ-ピリジン-3-オール、及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例108-1、108-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

5 4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.84-7.85 (1H, m), 8.02 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 4.7 Hz)

15 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

20 ¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 3.25 (3H, s), 6.61-6.62 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 8.02-8.11 (4H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.7 Hz), 10.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 476 [M+H]

25

実施例273

4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロ-ピリジン-3-オール、及び4-メタンスルホニル-フェ

ノールを順次用いて、実施例 67 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.13 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.21–7.25 (2H, m), 7.35–7.39 (2H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.77–7.82 (1H, m), 7.95–7.97 (2H, m), 8.00–8.09 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J = 4.7 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 477 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 274

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

15 (工程 1)

5-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

20 3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び 4-エタンスルホニル-フェノールを順次用いて、実施例 67 (工程 1) 乃至 (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程 2)

25 4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程 1) で得られた 5-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 204 (工程 2) と同様

の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 4 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 2 1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 6 5 (3H, s), 6. 3 7 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6. 4 2 (1H, s), 7. 0 9 (1H, s), 7. 2 0 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 3 7 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7. 4 6–7. 5 4 (1H, m), 7. 5 5 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7. 8 8 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 9 4–8. 0 2 (1H, m), 8. 3 6 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8. 7 3 (1H, s)
- 10 ESI-MS (m/e) : 503 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 275

- 4- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) -6- (4- (プロパン-2-スルホニル) -フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
- 15

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4- (プロパン-2-スルホニル) -フェノールを順次用いて、実施例 274 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 7 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3. 2 7–3. 3 8 (1H, m), 3. 6 5 (3H, s), 6. 3 7 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 4 2 (1H, s), 7. 1 0 (1H, s), 7. 2 0 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 3 5–7. 4 5 (1H, m), 7. 4 7–7. 5 4 (1H, m), 7. 5 5 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7. 8 5 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 2 7–8. 0 3 (1H, m), 8. 3 0–8. 4 0 (1H, m), 8. 7 4 (1H, s)
- 25 ESI-MS (m/e) : 517 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 276

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 268 で得られた 3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1H-ピラゾール-3-カルボキサアルデヒドを用いて、実施例 202 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.28-6.32 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (2H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 498 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 277

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び 4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-フェノールを順次用いて、実施例 274 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.58 (6H, s), 3.48 (3H, s), 6.21 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.31 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=7.5, 5.7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, td, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.27 (1H,

d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 518 [M+H]

実施例 278

5 4-(2-クロロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

3-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

- 10 2-クロロフェノール、及び 6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 67 (工程 1) 乃至 (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程 2)

- 15 4-(2-クロロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

- 20 (工程 1) で得られた 3-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 6.28 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.10-7.20 (1H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.57 (2H, td, $J = 8.3, 4.2 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.79-8.80 (1H, m), 9.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例 279

4-(2-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 5 2-フルオロフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例278と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.40 (1H, s), 7.10-7.20 (1H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.79-8.80 (1H, m), 9.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 492 $[M+H]$

15

実施例 280

4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 20 2-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例278と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.78-8.79 (1H, m), 9.

25

5 4-9. 55 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 542 [M+H]

実施例 281

5 4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-シクロプロパンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-シクロ
 10 プロパンスルホニル-フェノールを順次用いて、実施例 274 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01-1.15 (4H, m), 2.8
 1-2.90 (1H, m), 3.51 (3H, s), 6.24 (1H, t, J
 =7.0 Hz), 6.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H,
 15 d, J=2.0 Hz), 7.18 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.33
 (1H, dd, J=7.5, 1.8 Hz), 7.53-7.57 (1H, m),
 7.63 (1H, dd, J=6.8, 1.8 Hz), 7.87 (2H, d, J
 =9.0 Hz), 8.02 (1H, td, J=7.8, 1.8 Hz), 8.3
 1 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.1 Hz)

20 ESI-MS (m/e) : 515 [M+H]

実施例 282

4-(2, 6-ジフルオロ-フェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピ
 リジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)-1
 25 H-ベンズイミダゾール

実施例 268 で得られた 3-(2, 6-ジフルオロ-フェノキシ)-5-
 (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-
 ジアミン、及び 1H-1-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実
 施例 203 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

ることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 2 4 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 4 1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4. 1 2 (3H, s), 6. 6 1 (1H, s), 7. 1 9 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7. 2 2 (1H, s), 7. 2 5 (2H, dd, $J=5.6, 2.3\text{ Hz}$), 7. 3 7-7. 4 3 (1H, m), 7. 6 2 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7. 9 3 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8. 0 8-8. 0 9 (1H, m), 8. 5 1 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 512 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 283

4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

15 3-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例278と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 2 5 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 9 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 3 9 (1H, s), 7. 2 5-7. 3 7 (5H, m), 7. 5 7 (1H, dd, $J=4.3, 2.2\text{ Hz}$), 8. 0 6 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 4 8 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 7 2 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 7 9 (1H, s), 9. 5 6 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 542 $[\text{M}+\text{H}]$

25

実施例 284

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例278と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66-7.64 (1H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.54-8.56 (1H, m), 8.70-8.73 (1H, m), 8.78 (1H, s), 9.50 (1H, s)

10 ESI-MS (m/e) : 542 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例285

4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,3-ジフルオロフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例278と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.12-7.18 (4H, m), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J=8.6, 0.8\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.79 (1H, dd, $J=2.7, 1.4\text{ Hz}$), 9.53 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)

25 ESI-MS (m/e) : 510 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例286

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-

3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.62-7.67 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04-8.11 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 484 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例287

- 15 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,4-ジフルオロフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.39 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.46-7.59 (3H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 4.3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例288

- 4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-6-(6-メタンスルホニル-ピ

リジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

ピリジン-2-チオール及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オール
を順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常
5 法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.22 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.06-7.10 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.37-7.41 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, td, $J=7.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.88 (1H, td, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$)
- 15 ESI-MS (m/e): 476 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例289

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ピラジン-2-イル-1H-
20 ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、6-エタンスルホニル-ピリジン-3-
オール、及びピラジン-2-カルボン酸を順次用いて、実施例119と同様の
方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
化合物を淡黄色固体として得た。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 and 1.32 (total 3H, each t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.38 and 3.40 (total 2H, each q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.96-7.03 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.14 and 7.52 (total 1H, each d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.34 and 7.38 (to

total 1H, each dd, $J=8.6, 2.8\text{ Hz}$), 8.03 and
 8.06 (total 1H, each d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.4
 8 and 8.52 (total 1H, each d, $J=2.8\text{ Hz}$),
 8.55–8.72 (2H, m), 9.38 and 9.62 (total
 5 1H, each d, $J=1.5\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 528 [M+H]

実施例 290

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピ
 10 リジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール

実施例 289 で得られた 3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-フ
 ルオロ-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼ
 ン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 196 (工程 6) と同様の方法、これ
 15 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐
 色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.3
 8 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.94–7.01 (2H, m), 7.0
 4–7.50 (4H, m), 7.79–7.95 (1H, m), 7.99–8.
 20 07 (1H, m), 8.23 and 8.37 (total 1H, each
 d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.48 (1H, s), 8.60–8.68 (1
 H, m)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

25 実施例 291

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピ
 リジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラ
ゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 289 で得られた 3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-フ

ルオロ-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び1H-1-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例203と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.38 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.02 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.01-7.12 (2H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s)
- 10 ESI-MS (m/e): 530 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例292

- 15 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 2,6-ジフルオロフェノール及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例290と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。
- 20

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.21 (3H, s), 6.98 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.05-7.50 (4H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 8.03 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.23 and 8.37 (total 1H, each d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.47 (1H, s), 8.61 and 8.67 (total 1H, each s)
- 25 ESI-MS (m/e): 513 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例293

1-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェノキシ)-2-ピ

リジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモフェネチル-アルコールを用いて、実施例122と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
5 を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-2.90 (10H, m), 3.00-4.45 (4H, m), 5.20-5.45 (1H, m), 6.80-7.70 (7H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.20-8.45 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m)

10 ESI-MS (m/e): 443 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例294

1-(2-(6-(4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン
15

2-(4-ブロモ-フェニル)-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾールを用いて、実施例122と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.80 (10H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.10-5.50 (1H, m), 6.90-7.60 (5H, m), 7.82-8.10 (3H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]$

25 実施例295

1-(2-(6-(4-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチル-オキサゾールを用いて、実施

例 1 2 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 6 6 – 2. 6 6 (10 H, m) , 3. 5 3 – 3. 9 4 (2 H, m) , 5. 2 1 – 5. 5 7 (1 H, m) , 6. 9 3 – 7. 9 2 (9 H, m) , 8. 3 0 – 8. 6 9 (2 H, m) , 10. 6 1 – 10. 9 7 (1 H, m)

E S I – M S (m/e) : 4 8 0 [M+H]

実施例 2 9 6

10 2 – ヒドロキシ – 1 – (2 – (6 – (4 – メタンスルホニル – 1 – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

実施例 1 6 3 で得られた 5 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 6 – ピロリジン – 2 – イル – 1 H – ベンズイミダゾール
15 エナンチオマー B を用いて、実施例 1 6 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 8 4 – 2. 1 6 (3 H, m) , 2. 2 4 – 2. 4 3 (1 H, m) , 3. 1 2 and 3. 1 4 (total 3 H, each s) , 3. 4 9 – 4. 2 4 (4 H, m) , 5. 1 7 – 5. 3 8 (1 H, m) , 7. 2 0 – 7. 5 8 (5 H, m) , 7. 9 3 – 8. 0 4 (3 H, m) , 8. 2 6 – 8. 3 0 (1 H, m) , 8. 7 3 (1 H, s)

E S I – M S (m/e) : 4 9 3 [M+H]

25 実施例 2 9 7、2 9 8

1 – (2 – (6 – (6 – エタンスルホニル – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

1 – (2 – (6 – (5 – クロロ – ピリジン – 2 – イルオキシ) – 2 – ピリジ

ン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

- 5 5-クロロ-2-エタンスルホニル-ピリジンを用いて、実施例122と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

1-(2-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.34 (3H, m), 1.44-2.41 (7H, m), 3.11-3.89 (4H, m), 5.05-5.47 (1H, m), 6.73-8.72 (9H, m), 10.89-11.47 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

15

1-(2-(6-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-2.33 (7H, m), 3.41-3.90 (2H, m), 5.03-5.45 (1H, m), 6.79-8.67 (9H, m), 10.80-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 434 [M+H]

実施例299

- 25 5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA及びエナンチオマーB

(工程1)

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-

フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの合成

実施例 162 (工程 6) で得られた 1 - (2 - (4, 5 - ジアミノ - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - フェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン 53 mg のピリジン 1 ml 溶液に、
5 ピラジン - 2 - カルボン酸 14.5 mg、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・一塩酸塩 27.0 mg を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。反応液を、飽和食塩水にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水にて
10 順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をトルエン 1 ml に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 9.9 mg を加え、反応液を 120 度にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i
15 e s e l g e l TM 60 F₂₅₄, A r t 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、表題化合物を油状物質として得た。

(工程 2)

5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾールの合成

20 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン 40 mg のメタノール 1.6 ml、及び水 0.4 ml の混合溶液に、炭酸カリウム 55 mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶
25 媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l TM 60 F₂₅₄, A r t 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 90/10/1) にて精製し、表題化合物を油状物質として得た。

(工程 3)

5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA、及びエナンチオマーBの製造

- 5 5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 7.2 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 21.5 min)、エナンチオマーB (保持時間: 25.3 min) をそれぞれ黄色油状物質として得た。

実施例 300

- 15 1- (2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA

- 20 実施例 299 で得られた 5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA を用いて、実施例 164 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.42 (7H, m), 3.00-3.09 (3H, m), 3.57-3.90 (2H, m), 5.10-5.43 (1H, m), 7.02-8.00 (6H, m), 8.57-8.73 (2H, m), 9.55-9.48 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

実施例 301

1- (2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-

2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーB

実施例299で得られた5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
 5 エナンチオマーBを用いて、実施例164と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

E S I-MS (m/e) : 478 [M+H]

10 実施例302

1-(2-(6-(6-(プロパン-2-スルホニル)-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-クロロ-2-(プロパン-2-スルホニル)-ピリジンを用いて、実施
 15 例122と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11-1.40 (6H, m), 1.55-2.43 (7H, m), 3.54-3.89 (3H, m), 5.11-5.48 (1H, m), 6.67-8.72 (9H, m), 11.00-11.69
 20 (1H, m)

E S I-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例303

1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オン

3-フェニル-プロピオン酸を用いて、実施例296と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.10–3.10 (11H, m), 3.40–4.00 (2H, m), 4.90–5.30 (1H, m), 6.80–8.00 (13H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.60–8.75 (1H, m), 10.50–11.20 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e): 567 [$M+H$]

実施例304

1 – (2 – (6 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 – ピリジン –
2 – イル – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イ
10 ル) – エタンチオン

実施例163で得られた5 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 –
ピリジン – 2 – イル – 6 – ピロリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾール
エナンチオマーB 20mgのクロロホルム1ml溶液に、エチルジチオアセ
テート0.010mlを加えて、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液を
15 クロロホルムにて希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラ
フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ク
ロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として
得た。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.50–2.80 (7H, m), 3.00–3.20 (3H, m), 3.60–4.40 (2H, m), 5.30–5.50 (1H, m), 7.00–7.60 (5H, m), 7.80–8.00 (3H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.60–8.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 493 [$M+H$]

25

実施例305

2 – フルオロ – 1 – (2 – (6 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) –
2 – ピリジン – 2 – イル – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジ
ン – 1 – イル) – エタノン

フルオロ酢酸ナトリウムを用いて、実施例168と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.67–2.40 (4H, m), 3.00–3.13 (3H, m), 3.51–4.00 (2H, m), 4.48–5.06 (2H, m), 5.18–5.46 (1H, m), 7.02–7.69 (5H, m), 7.80–7.98 (3H, m), 8.34–8.44 (1H, m), 8.53–8.70 (1H, m), 10.82–11.12 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [$M+H$]

10 実施例306

1-(2-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

15 4-ブロモ-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン6.4gのN,N-ジメチルホルムアミド50ml溶液に、4-メタンスルホニルフェノール5.2g、炭酸カリウム5.7gを順次加え、反応液を120度にて3時間攪拌した。反応液に水200mlを加え、析出した固体を濾取および乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た。

(工程2)

2-(4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ニトロフェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

25 4-ブロモ-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン10.3gのジメトキシエタン100ml溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸7.9g、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム1.8g、飽和炭酸ナトリウム水溶液50ml及び水50mlを順次加え、反応液を窒素雰囲気下、80度にて1時間攪拌し

た。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて希釈、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製し、表題化合物を褐色油状物質として得た。

（工程3）

2-（4，5-ジアミノ-2-（4-メタンスルホニル-フェノキシ）-フェニル）-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-（4-アミノ-2-（4-メタンスルホニル-フェノキシ）-5-ニトロ-フェニル）-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12 g の2-プロパノール 200 ml 溶液に、水 20 ml、5%白金-炭素触媒 4 g を加え、反応液を 50 kgf/cm² の水素圧雰囲気下、70度にて2日間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）により精製し、表題化合物を暗褐色油状物質として得た。

（工程4）

2-（5-ブロモ-ピリジン-2-イル）-5-（4-メタンスルホニル-フェノキシ）-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

2-（4，5-ジアミノ-2-（4-メタンスルホニル-フェノキシ）-フェニル）-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 500 mg のピリジン 10 ml 溶液に、5-ブロモピリジン-2-カルボン酸 220 mg、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 260 mg を順次加え、反応液を室温にて12時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸 10 ml に溶解し、反応液を3時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて塩基性とした後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホル

ム／メタノール／アンモニア水＝５０／１／０．１）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

（工程５）

１－（２－（２－（５－ブロモ－ピリジン－２－イル）－６－（４－メタン
 5 スルホニル－フェノキシ）－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）－ピロリ
 ジン－１－イル）－エタノンの製造

２－（５－ブロモ－ピリジン－２－イル）－５－（４－メタンスルホニル－
 フェノキシ）－６－ピロリジン－２－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール 220
 mg のピリジン 2 ml 溶液に、無水酢酸 0.050 ml を加え、反応液を室温
 10 にて 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水に
 て順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得ら
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール
 ／アンモニア水＝５０／１／０．１）にて精製し、表題化合物を淡褐色固体と
 して得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.40 (7H, m), 2.90–3.15 (3H, m), 3.50–3.90 (2H, m), 5.05–5.50 (1H, m), 6.80–7.80 (4H, m), 7.80–8.05 (3H, m), 8.20–8.35 (1H, m), 8.60–8.80 (1H, m), 10.50–11.05 (1H, m)

20 ESI-MS (m/e): 555, 557 [$M+H$]

実施例 307

１－（２－（２－（６－フルオロ－ピリジン－２－イル）－６－（４－メタン
スルホニル－フェノキシ）－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）－ピロリ
 25 ジン－１－イル）－エタノン

２－（４，５－ジアミノ－２－（４－メタンスルホニル－フェノキシ）－
 フェニル）－ピロリジン－１－カルボン酸 t-ブチルエステル、及び 6-フル
 オロ－ピリジン－２－カルボン酸を用いて、実施例 306（工程 4）、（工
 程 5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ

とにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–2.40 (7H, m), 2.98–3.11 (3H, m), 3.57–3.90 (2H, m), 5.07–5.51 (1H, m), 6.81–8.32 (9H, m), 10.64–11.36 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

実施例 308

10 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルオキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ブロモ-2-トリフルオロメチル-ピリジンを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.89 and 2.14 (total 3H, each s), 1.90–2.20 (3H, m), 2.24–2.50 (1H, m), 3.63–3.99 (2H, m), 5.26–5.40 (1H, m), 7.34–7.63 (4H, m), 7.80–7.86 (1H, m), 7.94–8.02 (1H, m), 8.29–8.37 (1H, m), 8.58–8.59 (1H, m), 8.73–8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

実施例 309

25 1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー A

(工程 1)

1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー A 及びエナンチオマー B の合成

実施例 121 (工程 8) で得られた、1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 2.2 g を光学分割用カラム (CHIRALPAK AS 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール 30/70、流速: 15 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 11.43 min)、エナンチオマー B (保持時間: 16.32 min) をそれぞれ黒色固体として得た。

(工程 2)

1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー A の製造

実施例 309 (工程 1) で得られた 1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー A、及び 5-クロロ-2-メタンスルホニル-ピリジンを用いて、実施例 121 (工程 9) 乃至 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.42 (7H, m), 3.16–3.27 (3H, m), 3.57–3.91 (2H, m), 5.14–5.34 (1H, m), 7.04–8.10 (6H, m), 8.31–8.70 (3H, m), 10.59–10.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

実施例 310

1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー B

実施例 309 (工程 1) で得られた 1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー B を用いて、実施例 309 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと

常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

E S I - M S (m/e) : 478 [M+H]

実施例 3 1 1

5 (2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル-メタノン

実施例 1 6 3 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
10 エナンチオマー B、及びピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 2 9 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.45 (4H, m), 2.91-3.09 (3H, m), 3.71-4.30 (2H, m), 5.44-5.60
15 and 5.91-6.03 (total 1H, each m), 6.77-7.93 (11H, m), 8.10-8.66 (3H, m), 10.82-11.00 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 540 [M+H]

20 実施例 3 1 2

(2-フルオロフェニル)-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-メタノン

実施例 1 6 3 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
25 エナンチオマー B、及び 2-フルオロ安息香酸を用いて、実施例 2 9 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.51 (4H, m), 2.90-3.

0.8 (3H, m), 3.40–4.08 (2H, m), 4.91–5.02
and 5.46–5.60 (total 1H, each m), 6.55–8.69 (15H, m)

ESI-MS (m/e) : 557 [M+H]

5

実施例 313

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-フルオロフェノキシ)-2-イソオキサゾール-3-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 イソオキサゾール-3-カルバアルデヒドを用いて、実施例 189 と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80–2.46 (4H, m), 1.87 and 2.16 (total 3H, each s), 3.58–3.88 (2H, m), 5.13–5.17 and 5.52–5.55 (total 1H, each m), 6.85–7.40 (7H, m), 8.56 (1H, s)

15

ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]

実施例 314

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル

20

実施例 309 (工程 1) で得られた 1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマー B、及び 2-シアノ-5-ブロモ-ピリジンを用いて、実施例 309 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
25 表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.53–2.42 (7H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 5.07–5.29 (1H, m), 7.00–7.94 (6H, m), 8.28–8.68 (3H, m), 11.00–11.52

(1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例 3 1 5

5 (2-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 1 6 3 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール
10 エナンチオマー B、および N-t-ブトキシカルボニルグリシンを用いて、実施例 1 7 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.69 (16 H, m), 2.76-3.12 (7 H, m), 5.15-5.26 (1 H, m), 7.00-7.44 (5 H, m),
15 7.76-8.00 (4 H, m), 8.28-8.40 (1 H, m), 8.58-8.73 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 606 [M+H]

実施例 3 1 6

20 1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メチルアミノエタノン

実施例 3 1 5 で得られた (2-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-メチルカルバミン酸
25 t-ブチルエステルを用いて、実施例 1 7 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.97 (4 H, m), 2.20-2.46 (3 H, m), 2.94-3.08 (5 H, m), 3.19-3.90

(2H, m), 5.15–5.43 (1H, m), 7.08–7.65 (5H, m), 7.87–7.94 (3H, m), 8.36–8.38 (1H, m), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

5

実施例317

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

10 (工程1)

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

15 実施例306(工程3)で得られた2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル49.0mgのN,N-ジメチルホルムアミド1ml溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒド10.0mgを加え、反応液を90度で一終夜攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物を褐色固体として得た。

(工程2)

25 1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル49.2mgを4N塩酸-ジオキサン1ml

に溶解し、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣のピリジン溶液2mlに、無水酢酸0.012mlを加え、30分間室温にて攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.53–2.38 (7H, m), 2.97–3.10 (3H, s), 3.39–3.99 (2H, m), 5.06–5.31 (1H, m), 6.80–8.04 (8H, m)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

実施例 318

1 – (2 – (6 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 3 – イル) – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン

実施例 306 (工程 3) で得られた 2 – (4, 5 – ジアミノ – 2 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – フェニル) – ピロリジン – 1 – カルボン酸 t – ブチルエステル、及び 1 – メチル – 1H – ピラゾール – 3 – カルボン酸を用いて、実施例 306 (工程 4)、(工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.70–2.37 (7H, m), 2.98–3.11 (3H, m), 3.52–4.02 (5H, m), 5.04–5.43 (1H, m), 6.74–7.67 (6H, m), 7.79–7.97 (2H, m), 10.38–11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

実施例 319

1 – (2 – (2 – (5 – フルオロ – ピリジン – 2 – イル) – 6 – (4 – メタン

スルホニルーフエノキシ) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン

5 5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例318と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.50 (7H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.00-5.50 (1H, m), 6.80-8.10 (7H, m), 8.20-8.60 (2H, m), 10.50-11.20 (1H, m)

10 ESI-MS (m/e): 495 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例320

(1-アミノ-シクロプロピル) - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - メタノン

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例168と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80-1.10 (4H, m), 1.88-2.17 (3H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.12 (3H, s), 4.06 (2H, brs), 5.21 (1H, brs), 7.18-7.54 (5H, m), 7.91-7.99 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 518 $[\text{M}+\text{H}]$

25

実施例321

5 - (6 - (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 309 (工程 1) で得られた 1- (2- (4, 5-ジアミノ-2-ベン
 ジルオキシ-フェニル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン エナンチオ
 マー B、及びピラジン-2-カルボキサアルデヒドを用いて、実施 121 (工
 程 9) 乃至 (工程 12) および実施例 314 と同様の方法、これに準じた方法
 5 又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として
 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-2.47 (7H, m), 3.60-3.92 (2H, m), 5.11-5.35 (1H, m), 7.00-7.77 (4H, m), 8.47-8.73 (3H, m), 9.52-9.68 (1H, m), 10.88-11.94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 426 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 322

1- (2- (2- (5-シアノーピリジン-2-イル) -6- (4-メタンス
 15 ルホニル-フェノキシ) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジ
 ン-1-イル) -エタノン

5-シアノーピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 307 と同様の方
 法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化
 合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 5.05-5.45 (1H, m), 6.90-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.40-8.60 (1H, m), 8.80-9.00 (1H, m), 10.40-10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 502 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 323

1- (2- (2- (4-クロロピリジン-2-イル) -6- (4-メタンス
 ルホニル-フェノキシ) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジ

ン-1-イル)-エタノン

4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例307と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–2.40 (7H, m), 3.00–3.13 (3H, m), 3.54–3.91 (2H, m), 5.10–5.44 (1H, m), 6.79–7.52 (5H, m), 7.64–7.97 (2H, m), 8.36–8.57 (2H, m), 10.75–11.24 (1H, m)
- 10 ESI-MS (m/e): 511 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例324

1-(2-(2-(5-エトキシ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリ
 15 ジン-1-イル)-エタノン

5-エトキシ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例307と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–3.40 (10H, m), 3.60–4.00 (3H, m), 4.20–5.20 (4H, m), 5.80–6.40 (1H, m), 7.20–9.20 (9H, m), 11.50–12.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 521 $[\text{M}+\text{H}]$

25 実施例325

トランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニル-フェ
ノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イ
ル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 - ブテン - 1 - オールの合成

US 6 2 3 9 1 5 2 に記載されている方法に従って合成した 4 - ニトロ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド 2. 0 0 g のクロロホルム 1 2 m l 溶液に、
5 四塩化チタン 0. 6 5 m l を加え、反応液を室温にて 1 0 分間攪拌した後、アリルトリメチルシラン 2. 4 m l を加え、反応液を室温にて 2 0 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 3 / 1）にて精製し、表
10 題化合物を橙色固体として得た。

（工程 2）

N - (1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 - ブテニル) - アセトアミドの合成

1 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 - ブテン - 1 - オール 4
15 8 0 m g のクロロホルム 1 0 m l 溶液に、メタンスルホニルクロリド 0. 2 9 m l 及びトリエチルアミン 0. 6 3 m l を加えた後、反応液を室温にて 1 5 分間攪拌した。反応液を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を淡黄色油状物質として得た。粗生成物のジメチルホルムアミド 1 0 m l 溶液に、アジ化ナトリウム 3 1 0 m g を加え、反応液を 4
20 5 度にて 3 0 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を褐色油状物質として得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン 1 0 m l 溶液に、トリフェニルホスフィン 1. 0 g 及び水 2 m l を加え、反応液を加熱還流下 1 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、有機層を除去した後、1 規定水酸化
25 ナトリウム水溶液を用いて、水層を塩基性にした。クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 3 8 0 m g を褐色油状物質として得た。粗生成物 3 8 0 m g のクロロホルム 1 0 m l 溶液に、トリエチルアミン 0. 5 0 m l 、無水酢酸 0. 2 5 m l 及び 4 - ジメチルアミノピリジン 2 0 m g を加え、反応液を室温にて 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）にて精製し、表題化合物を褐色油状物質として得た。

（工程3）

- 5 1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシーピロリジンの合成

N-(1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-3-ブテニル)-アセトアミド200mgのテトラヒドロフラン4ml溶液に、水1ml及びヨウ素600mgを加えた後、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のクロロホルム5ml溶液に、トリエチルアミン0.25ml、無水酢酸0.13ml及び4-ジメチルアミノピリジン10mgを加え、反応液を室温にて15分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール5ml溶液に、炭酸カリウム20mgを加え、反応液を室温にて15分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝30／1）にて精製し、表題化合物を無色固体のジアステレオマー混合物として得た。

10
15

（工程4）

- 20 1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシピロリジンの合成

1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシーピロリジン140mgのピリジン2ml溶液に、無水酢酸0.06mlを加え、反応液を50度にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、生成物150mgを得た。生成物57mgのメタノール3ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒約50mgを加え、反応液を水素雰囲気下、30分間撹拌した後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣のピリジン2ml溶液に、ピリジン-2-カルボン酸30mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-

25

エチルカルボジイミド・一塩酸塩 50 mg を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

5 (工程 5)

トランス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン及びシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジンの合成

10

1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン 36 mg のトリフルオロ酢酸 0.5 ml 溶液に、発煙硝酸 0.1 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝15／1）にて精製し、表題化合物のジアステレオマー混合物 30 mg を白色固体として得た。さらに、得られたジアステレオマー混合物を分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel TM 60 F 254、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝15／1）にて精製し、表題化合物の単一のジアステレオマーを、それぞれ黄色固体として得た。（Rf 値：トランス体＞シス体）

20

(工程 6)

トランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノールの製造

25

トランス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン 21 mg のジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に、4-メタンスルホニルフェノール 10 mg、及び炭酸セシウム 20 mg を加え、反応液を 90 度にて 1 時間攪拌した。塩化スズ（II）二水和物 100 mg を加え、反応液を

90度にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.50–1.90 (3H, m), 2.10–2.53 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.60–3.90 (2H, m), 5.13–5.26 (2H, m), 7.03–7.65 (5H, m), 7.78–7.87 (3H, m), 8.10–8.18 (1H, m), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 535 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例326

トランス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

15 実施例325で得られたトランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン40mgのメタノール2ml溶液に、25%ナトリウムメトキシド0.015mlを加え、反応液を室温にて10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧
20 液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48–2.80 (5H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.48–4.10 (2H, m), 4.40–4.60 (1H, m), 5.25–5.50 (1H, m), 7.00–7.50 (5H, m), 7.75–8.00 (3H, m), 8.24–8.48 (1H, m), 8.48–8.70 (1H, m), 10.70–11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 327

5 シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 326 で得られたトランス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 10 mg
10 のクロロホルム 1 ml 溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフロライド 0.02 ml を加え、反応液を室温にて 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel
TM 60 F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.92 (3H x 1/2, s), 2.22 (3H x 1/2, s), 2.22-2.80 (2H, m), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.80-4.40 (2H, m), 5.20-5.50 (2H, m), 7.20-7.80 (5H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.28 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.74
20 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 328

25 シス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 325 (工程 5) で得られたシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジンを用いて、実施例 325 (工程 6) と同様

の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.40–1.90 (3H, m), 2.20–2.55 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.62–3.90 (2H, m),
 5 5.12–5.28 (2H, m), 6.98–7.75 (5H, m), 7.78–7.88 (3H, m), 8.11–8.19 (1H, m), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 535 $[\text{M}+\text{H}]$

10 実施例 329

シス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 328 で得られたシス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メ
 15 タンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミ
 ダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例
 326 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.80–2.00 (3H, m), 2.04–2.
 20 75 (2H, m), 3.12–3.16 (3H, m), 3.40–4.00
 (2H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 5.25–5.43 (1H,
 m), 7.18–7.42 (3H, m), 7.50–7.59 (1H, m),
 7.62–7.77 (1H, m), 7.90–8.08 (3H, m), 8.2
 4–8.32 (1H, m), 8.75–8.81 (1H, m)

25 ESI-MS (m/e) : 493 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 330

トランス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

シス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例327と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.70-2.73 (5H, m), 3.11-3.37 (3H, m), 3.62-4.51 (2H, m), 5.24-5.45 (2H, m), 7.13-7.76 (5H, m), 7.94-8.00 (3H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.73-8.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [$M+H$]

15 実施例331

1-(4-オキソ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

塩化オキザリル0.003mlのクロロホルム1ml溶液に、-50度にてジメチルスルホキシド0.003mlを加え、反応液を同温度にて5分間攪拌した。反応液に、実施例326で得られたトランス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン6.7mgのクロロホルム1ml溶液を加えた後、反応液を-50度にて15分間攪拌した。トリエチルアミン0.02mlを加え、反応液を室温にて5分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-C, C (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]

にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 2.03 (3H, s), 2.68 (2H, s),
 5 3.16 (3H, s), 4.09–4.22 (2H, m), 5.70–5.77 (1H, m), 7.05–7.80 (5H, m), 7.94–8.01 (3H, m), 8.24–8.32 (1H, m), 8.72–8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 332

1-(4,4-ジフルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

15 (工程 1)

1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジンの合成

塩化オキザリル 0.035 ml のクロロホルム 3 ml 溶液に、-50 度にてジメチルスルホキシド 0.035 ml を加え、反応液を同温度にて 5 分間攪拌した。反応液に、実施例 325 (工程 3) で得られた 1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシーピロリジン 40 mg のクロロホルム 2 ml 溶液を加えた後、反応液を -50 度にて 10 分間攪拌した。トリエチルアミン 0.10 ml を加え、反応液を室温にて 5 分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のクロロホルム 1 ml 溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフロライド 0.06 ml を加え、反応液を 70 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(工程 2)

1 - (4, 4-ジフルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

- 5 (工程 1) で得られた 1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジンを用いて、実施例 3 2 5 (工程 4) ~ (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.03 (3H x 1/2, s), 2.05 (3H x 1/2, s), 2.50-2.63 (1H, m), 2.85-3.15 (1H, m), 3.14 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.95-4.25 (2H, m), 5.44-5.58 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.94-8.04 (3H, m), 8.26-8.32 (1H, m), 8.72-8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 513 [M+H]

実施例 3 3 3

- 20 シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA、及びエナンチオマーB

実施例 3 2 7 で得られたラセミ体のシス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 45 mg を、光学分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 cm ϕ x 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/2-プロパノール 30/70、流速: 1.0 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時

間：18min)、エナンチオマーB（保持時間：22min）をそれぞれ白色固体として得た。

エナンチオマーA

E S I - M S (m/e) : 495 [M+H]

5 エナンチオマーB

E S I - M S (m/e) : 495 [M+H]

実施例 334

10 6 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ニコチン酸メチルエステル

ピロリジン - 2, 5 - ジカルボン酸 - 5 - メチルエステルを用いて、実施例 307 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 - 2.40 (7H, m), 2.80 - 3.20 (3H, m), 3.40 - 4.00 (2H, m), 3.99 (3H, s), 5.05 - 5.45 (1H, m), 6.80 - 7.80 (4H, m), 7.80 - 8.05 (2H, m), 8.35 - 8.60 (2H, m), 9.10 - 9.30 (1H, m), 10.60 - 11.30 (1H, m)

20 E S I - M S (m/e) : 535 [M+H]

実施例 335

6 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ニコチン酸

25 実施例 334 で得られた 6 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ニコチン酸メチルエステルを用いて、実施例 121 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.60–2.60 (7H, m), 3.21 (3H, s), 3.60–4.00 (2H, m), 5.00–5.20 (1H, m), 6.90–7.60 (4H, m), 7.80–8.00 (2H, m), 8.30–8.60 (2H, m), 9.20 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e): 521 [M+H]

実施例 336

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸
 ジメチルアミド

(工程 1)

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニルエステルの合成

15 実施例 163 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールエナンチオマー B 37 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.060 ml 及び塩化-4-ニトロベンゾイル 21 mg を順次加え、反応液を室温で一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用
 20 薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 2)

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸
 25 ジメチルアミドの製造

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニルエステル 20 mg のテトラヒドロフ

ラン 1 ml 溶液に、ジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) 1 ml を加え、反応液を封管中、100 度にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸) にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.80–1.92 (2H, m), 1.94–2.07 (1H, m), 2.33–2.42 (1H, m), 2.80 and 2.85 (total 6H, each brs), 3.12 (3H, s), 3.52–3.58 (1H, m), 3.62–3.78 (1H, m), 5.19–5.26 (1H, m), 7.16–7.80 (5H, m), 7.91–7.99 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.73 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 506 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 337

1-(2-(2-(6-ヒドロキシーピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

6-ヒドロキシーピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 307 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.75–2.47 (7H, m), 2.97–3.26 (4H, m), 3.44–3.96 (2H, m), 5.20–5.40 (1H, m), 6.60–8.05 (10H, m)

ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 338

1 - (2 - (6 - (4 - フルオロフェニルスルファニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

(工程 1)

- 5 2 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - ピロール - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステルの合成

4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニルアミン 1 g のジメトキシエタン 10 ml 溶液に、1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロール - 2 - ボロン酸 1.6 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 200 mg、飽和炭酸ナトリウム水溶液 5 ml 及び水 5 ml を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、70 度にて 3 時間攪拌した。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて希釈、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1）により精製し、表題化合物を淡褐色固体として得た。

- 15

(工程 2)

2 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステルの合成

- 20 2 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - ピロール - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステル 2.2 g の 2 - プロパノール 50 ml 溶液に、水 5 ml、5 % 白金 - 炭素触媒 660 mg を加え、50 kgf / cm² の水素圧雰囲気下、50 度にて 1 日間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1）にて精製し表題化合物を褐色油状物質として得た。

- 25 (工程 3)

ピリジン - 2 - カルボン酸 - (4 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - アミドの合成

2 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸
t - ブチルエステル 181 mg のピリジン 2 ml 溶液に、ピリジン - 2 -

カルボン酸 90 mg、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 190 mg を順次加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 300 mg
5 に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 2 ml を加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて塩基性とした後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のピリジン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.020 ml を加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、
10 飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

（工程4）

15 ピリジン-2-カルボン酸-（4-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）-アミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸-（4-（1-アセチル-ピロリジン-2-イル）-3-フルオロフェニル）-アミドのトリフルオロ酢酸 3 ml 溶液に、硝酸カリウムを 94 mg 加え、反応液を室温にて2日間攪拌した。反応液を減
20 圧留去した後、クロロホルムで希釈し、飽和重曹水で塩基性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

25 （工程5）

1-（2-（6-（4-フルオロフェニルスルファニル）-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル）-ピロリジン-1-イル）-エタノンの製造

ピリジン-2-カルボン酸-（4-（1-アセチル-ピロリジン-2-イ

ル) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェニル) - アミド 50 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に、4 - フルオロ - ベンゼンチオール 20 mg、炭酸カリウム 30 mg を順次加え、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液に塩化スズ (II) 二水和物 30 mg を加え、反応液をさらに 100 度にて 3 時間攪拌した。冷却後、反応液を飽和重曹水にて希釈し、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 - 2.50 (7H, m), 3.60 - 4.00 (2H, m), 5.20 - 5.80 (1H, m), 6.90 - 7.10 (2H, m), 7.15 - 7.80 (5H, m), 7.80 - 8.00 (1H, m), 8.30 - 8.45 (1H, m), 8.55 - 8.70 (1H, m), 10.60 - 11.20 (1H, m)
- 15 ESI-MS (m/e) : 433 [M+H]

実施例 339

- 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルスルファニル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン
- 20

4 - メタンスルホニル - ベンゼンチオールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40 - 2.45 (7H, m), 2.80 - 3.20 (3H, m), 3.50 - 4.00 (2H, m), 5.20 - 5.65 (1H, m), 7.10 - 8.25 (8H, m), 8.30 - 8.50 (1H, m), 8.50 - 8.80 (1H, m), 10.60 - 11.40 (1H, m)
- 25

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 340

N-(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

(工程 1)

1-(2-(6-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

- 10 実施例 121 (工程 10) で得られた 1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 55.0 mg のピリジン 1 ml 溶液に、5-ブロモ-2-ニトロ-ピリジン 53.5 mg、炭酸セシウム 8.4.2 mg、酸化銅 (I I) 25 mg を加え、反応液を封管中 120 度にて一終夜攪拌した。冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を順次加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のエタノール 2 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 0.016 ml、展開ラネ-ニッケル触媒 20 mg を加え、反応液を室温にて 30 分間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減
- 15 圧留去した。得られた残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (Kiesel gelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程 2)

N-(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)-アセトアミドの製造

1-(2-(6-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 13.7 mg のピリジン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.005 m

1を加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸1mlに溶解し、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=9/1)により精製し、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–2.44 (10H, m), 3.57–3.91 (2H, m), 5.26–5.62 (1H, m), 6.76–8.74 (10H, m), 10.59–11.31 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 457 [M+H]

実施例341

1-(2-(6-(6-アセチル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エタノンを用いて、実施例12と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–2.42 (7H, m), 2.59–2.74 (3H, m), 3.51–3.90 (2H, m), 5.12–5.45 (1H, m), 6.85–8.10 (6H, m), 8.30–8.70 (3H, m), 10.86–11.24 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

25

実施例342

2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA、及びエナンチオマーB

実施例 306 で得られたラセミ体の 2- (5-ブロモ-ピリジン-2-イル) -5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 100 mg を光学分割用カラム (CHIRAL PAK AD 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間: 24 min)、エナンチオマー B (保持時間: 27 min) を、それぞれ油状物質として得た。

10 実施例 343

1- (2- (2- (5-ブロモ-ピリジン-2-イル) -6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン エナンチオマー A

実施例 342 で得られた 2- (5-ブロモ-ピリジン-2-イル) -5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマー A 43 mg のピリジン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.020 ml を加え、反応液を室温で 10 分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.05-5.45 (1H, m), 6.90-7.80 (5H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.10-8.30 (1H, m), 8.60-8.80 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 555, 557 [M+H]

実施例 344

1- (2- (2- (5-ブロモ-ピリジン-2-イル) -6- (4-メタンス

ルホニルーフエノキシ) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン エナンチオマーB

実施例 3 4 2 で得られた 2 - (5-ブロモ-ピリジン-2-イル) - 5 -
 (4-メタンスルホニルーフエノキシ) - 6-ピロリジン-2-イル-1H-
 5 ベンズイミダゾール エナンチオマーBを用いて、実施例 3 4 3 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を白色固体として得た。

実施例 3 4 5

10 1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - (5-ビニル-ピリジン-2-イル) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン

5-ビニル-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 3 0 7 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化
 15 合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 20 - 2. 40 (7H, m), 2. 90 - 3. 15 (3H, m), 3. 50 - 3. 90 (2H, m), 5. 00 - 5. 45 (1H, m), 5. 48 (1H, dd, $J = 5. 6, 11. 2 \text{ Hz}$), 5. 94 (1H, dd, $J = 5. 6, 17. 6 \text{ Hz}$), 6. 70 - 6. 85 (1H, m), 7. 00 - 7. 25 (2H, m), 7. 25 - 7. 80 (2H, m), 7. 80 - 8. 00 (3H, m), 8. 30 - 8. 40 (1H, m), 8. 55 - 8. 70 (1H, m), 10. 50 - 10. 80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 503 [$M+H$]

25 実施例 3 4 6

1 - (2 - (6 - (6 - (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン

実施例 3 4 1 で得られた 1 - (2 - (6 - (6-アセチル-ピリジン-3-

イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン 15.0 mg のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液に、-78度にてメチルリチウム (1.0 M ジエチルエーテル溶液) 0.1 ml を加え、反応液を-78度にて30分間攪拌した。反応液
 5 を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=7.5/1) により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.63 (6H, m), 1.63-2.47 (7H, m), 2.87-2.99 and 3.34-3.91 (total 3H, each m), 5.18-5.51 (1H, m), 6.72-7.91 (6H, m), 8.17-8.68 (3H, m), 10.54-10.94 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 458 $[\text{M}+\text{H}]$

15

実施例 347

(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 エチルエステル

20 実施例 340 (工程 1) で得られた 1-(2-(6-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 14.4 mg のピリジン 1 ml 溶液に、クロロギ酸エチル 0.003 ml を加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸 1 ml
 25 に溶解し、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール=9/1) により精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14–1.51 (3H, m), 1.52–2.46 (7H, m), 2.78–2.93 and 3.51–3.88 (total 3H, each m), 4.16–4.26 (2H, m), 5.27–5.63 (1H, m), 6.80–8.69 (10H, m)

5 ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

実施例 348

10 1-(2-(6-(6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ブプロモ-2-シアノーピリジンを用いて、実施例 153 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–2.42 (7H, m), 2.54–2.71 (3H, m), 3.50–3.88 (2H, m), 5.04–5.48 (1H, m), 7.00–8.67 (10H, m)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

実施例 349

20 3-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-オキソ-プロピオニトリル

シアノ酢酸を用いて、実施例 296 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.05 (4H, m), 3.05–3.25 (4H, m), 3.47–3.93 (3H, m), 5.19–5.41 (1H, m), 7.00–7.59 (5H, m), 7.82–7.99 (3H, m), 8.35–8.41 (1H, m), 8.62–8.68 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

実施例 350

シクロプロピル- (2- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-
ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-
1-イル) -メタノン

シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例 296 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.08 (4H, m), 1.60-1.66 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 3.05-3.08 (3H, m), 3.63-4.00 (2H, m), 5.33-5.41 (1H, m), 7.12-7.44 (5H, m), 7.86-7.92 (3H, m), 8.40-8.44 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m)
- E S I - M S (m/e) : 503 [M+H]

実施例 351

3, 3, 3-トリフルオロ-1- (2- (6- (4-メタンスルホニル-フェ
ノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イ
ル) -ピロリジン-1-イル) -プロパン-1-オン

3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸を用いて、実施例 296 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.40 (4H, m), 2.90-3.27 (5H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 5.15-5.43 (1H, m), 6.97-7.63 (5H, m), 7.84-7.96 (3H, m), 8.38-8.43 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m)
- E S I - M S (m/e) : 545 [M+H]

実施例 3 5 2

(2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - メタノン

- 5 テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸を用いて、実施例 2 9 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 8 5 - 2. 3 3 (7 H, m) , 3. 0 5 - 3. 1 0 (3 H, m) , 3. 6 3 - 4. 0 8 (5 H, m) , 4. 1 5 - 4. 6 2
10 (1 H, m) , 5. 3 3 - 5. 6 2 (1 H, m) , 7. 1 1 - 7. 5 5 (5 H, m) , 7. 8 4 - 7. 9 5 (3 H, m) , 8. 3 7 - 8. 4 2 (1 H, m) , 8. 6 0 - 8. 6 7 (1 H, m)

ESI - MS (m/e) : 5 3 3 [M+H]

15 実施例 3 5 3

N - (2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - アセトアミド

- 20 アセチルアミノ酢酸を用いて、実施例 2 9 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 9 0 - 2. 0 5 (8 H, m) , 3. 0 7 - 3. 0 9 (3 H, m) , 3. 4 7 - 4. 0 1 (3 H, m) , 5. 1 6 - 5. 4 0 (1 H, m) , 6. 5 2 - 6. 7 0 (1 H, m) , 7. 0 4 - 7. 2 0 (2 H, m) , 7. 3 3 - 7. 5 7 (2 H, m) , 7. 8 4 - 7. 9 8 (3 H, m) ,
25 8. 3 5 - 8. 3 8 (1 H, m) , 8. 6 1 - 8. 6 7 (1 H, m)

ESI - MS (m/e) : 5 3 4 [M+H]

実施例 3 5 4 (ジアステレオマー A) 、 3 5 5 (ジアステレオマー B)

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノール ジアステレオマー A 及びジアステレオマー B

実施例 14 で得られた 5 - フルオロ - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び 1 - ピロリジン - 2 - イル - エタノールを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体のジアステレオマー混合物として得た。得られたジアステレオマー混合物を、さらに分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製することで、ジアステレオマー A、及び B をそれぞれ淡黄色固体として得た。

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノール ジアステレオマー A

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.66 - 1.78 (1H, m), 1.80 - 1.99 (3H, m), 3.06 - 3.18 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.61 - 3.69 (1H, m), 3.78 - 3.83 (1H, m), 3.90 - 3.99 (1H, m), 6.97 - 7.81 (5H, m), 7.89 - 8.00 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノール ジアステレオマー B

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0.76 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.70 - 1.82 (3H, m), 1.92 - 2.00 (1H, m), 3.06 - 3.13 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.61 - 3.69 (1H, m), 3.83 - 3.90 (1H, m), 3.95 - 4.03 (1H, m), 7.0

4 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.37–7.44 (2H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.93–7.99 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

5 ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

実施例 356

5 – (2 – (1 – フルオロ – エチル) – ピロリジン – 1 – イル) – 6 – (4 –
メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイ
10 ミダゾール

実施例 354 で得られた 1 – (1 – (6 – (4 – メタンスルホニル – フェノ
キシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) –
ピロリジン – 2 – イル) – エタノール ジアステレオマー A 21mg のクロロ
ホルム 1ml 溶液に、 -78 度にてジエチルアミノサルファートリフルオリド
15 0.007ml を加え、反応液を -78 度にて 1 時間攪拌した。反応液を室温
まで昇温後、反応液に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、無水硫
酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層
クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メル
ク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を
20 淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.18 and 1.24 (total 3H,
each d, $J=6.3, 6.7$ Hz), 1.53–1.78 (1H, m),
1.83–2.00 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.11–3.2
0 (1H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.89–4.01 (1
25 H, m), 4.63–4.87 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J=9.$
0 Hz), 7.21–7.53 (3H, m), 7.89 (2H, d, $J=9.$
0 Hz), 7.96–8.02 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=7.$
8 Hz), 8.74 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

実施例 3 5 7

5- (2- (1-フルオロ-エチル) -ピロリジン-1-イル) -6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 3 5 5 で得られた 1- (1- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-イル) -エタノール ジアステレオマー B を用いて、実施例 3 5 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.99 and 1.09 (total 3H, each d, $J=6.5, 6.2\text{ Hz}$), 1.59-1.83 (3H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.54-3.67 (1H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.36-7.48 (3H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.94-7.98 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)
 ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

実施例 3 5 8

1- (1- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-イル) -エタノール

塩化メチレン 3 ml に、 -78°C にて塩化オキザリル 0.080 ml 及びジメチルスルホキシド 0.087 ml を順次加え、反応液を -78°C にて 10 分間攪拌後、 -78°C にて実施例 3 5 4 及び 3 5 5 で得られた 1- (1- (6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-イル) -エタノールのジア

ステレオマー混合物 146 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液を加えた。反応液を -78 度にて 30 分間攪拌後、トリエチルアミン 0.42 ml を加え、さらに反応液を -78 度にて 10 分間攪拌後、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.78–2.07 (3H, m), 1.94 (3H, s), 2.20–2.29 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.37–3.45 (1H, m), 3.64–3.77 (1H, m), 4.27–4.30 (1H, m), 6.80–7.44 (5H, m), 7.80–7.88 (3H, m), 8.27–8.40 (1H, m), 8.61–8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例 359 (エナンチオマー A)、360 (エナンチオマー B)

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン エナンチオマー A、及びエナンチオマー B

実施例 358 で得られたラセミ体の 1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン 27 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 cm φ × 25 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相 : エタノール、流速 : 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間 : 20.8 min)、エナンチオマー B (保持時間 : 46.9 min) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン エナンチオマー A

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

5

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン エナンチオマー B

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

10

実施例 361

1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン

15 実施例 196 (工程 3) で得られた 5 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び 1 - メチル - 1 - (2 - ピロリジニル) エタノールを用いて、実施例 354、355 及び 358 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

20 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.80 - 2.10 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.28 - 2.39 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.66 - 3.73 (1H, m), 4.46 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 2.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 4.9, 7.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dt, $J = 0.8, 7.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J = 0.6, 8.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 0.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dt, $J = 0.8, 4.9\text{ Hz}$)

25

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例 3 6 2 (エナンチオマーA)、3 6 3 (エナンチオマーB)

1 — (1 — (6 — (6 — メタンスルホニル — ピリジン — 3 — イルオキシ) —
2 — ピリジン — 2 — イル — 3 H — ベンズイミダゾール — 5 — イル) — ピロリジ
5 ン — 2 — イル) — エタノン エナンチオマーA、及びエナンチオマーB

実施例 3 6 1 で得られたラセミ体の 1 — (1 — (6 — (6 — メタンスルホニ
ル — ピリジン — 3 — イルオキシ) — 2 — ピリジン — 2 — イル — 3 H — ベンズイ
ミダゾール — 5 — イル) — ピロリジン — 2 — イル) — エタノン 3 4 m g を光学
10 分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 c m ϕ × 2 5 c m L (ダイ
セル化学工業社製)、移動相: エタノール、流速: 1 0 m l / m i n) にて光
学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 2 8 . 8 m i n)、エナンチオマー
B (保持時間: 4 8 . 2 m i n) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

1 — (1 — (6 — (6 — メタンスルホニル — ピリジン — 3 — イルオキシ) —
15 2 — ピリジン — 2 — イル — 3 H — ベンズイミダゾール — 5 — イル) — ピロリジ
ン — 2 — イル) — エタノン エナンチオマーA
E S I - M S (m / e) : 4 7 8 [M + H]

1 — (1 — (6 — (6 — メタンスルホニル — ピリジン — 3 — イルオキシ) —
20 2 — ピリジン — 2 — イル — 3 H — ベンズイミダゾール — 5 — イル) — ピロリジ
ン — 2 — イル) — エタノン エナンチオマーB
E S I - M S (m / e) : 4 7 8 [M + H]

実施例 3 6 4

25 (2 S) — 1 — (6 — (4 — メタンスルホニル — フェノキシ) — 2 — ピリジ
ン — 2 — イル — 3 H — ベンズイミダゾール — 5 — イル) — ピロリジン — 2 — カ
ルボキサミド

実施例 1 4 で得られた 5 — フルオロ — 4 — (4 — メタンスルホニル — フェノ
キシ) — 2 — ニトロ — フェニルアミン、及び L — プロリンアミド 塩酸塩を用

いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91–2.03 (3H, m), 2.26–2.50 (1H, m), 3.02 and 3.06 (total 3H, each s), 3.18–3.28 (1H, m), 3.63–3.91 (1H, m), 4.19–4.23 (1H, m), 6.04–6.13 (1H, m), 6.86–7.28 (4H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.48–7.54 (1H, m), 7.80–7.92 (3H, m), 8.34–8.38 (1H, m), 8.48–8.63 (1H, m)
- ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

実施例365

- (2R)-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例14で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及びD-プロリンアミドを用いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91–2.03 (3H, m), 2.26–2.50 (1H, m), 3.02 and 3.06 (total 3H, each s), 3.18–3.28 (1H, m), 3.63–3.91 (1H, m), 4.19–4.23 (1H, m), 6.04–6.13 (1H, m), 6.86–7.28 (4H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.48–7.54 (1H, m), 7.80–7.92 (3H, m), 8.34–8.38 (1H, m), 8.48–8.63 (1H, m)
- ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

実施例366

6 - ((3 R) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - メタン
スルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール

実施例 14 で得られた 5 - フルオロ - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノ
キシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び (R) - 3 - フルオロピロリジン
を用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.95 - 2.40 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.25 - 3.73 (4H, m), 5.14 - 5.40 (1H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.07 - 7.20 (1H, m), 7.32 - 7.40 (1H, m), 7.42 - 7.48 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.93 - 7.99 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]

実施例 367

1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
ル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - カルボキサミ
ド

実施例 14 で得られた 5 - フルオロ - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノ
キシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及びピロリジン - 3 - カルボキサミド
を用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 - 2.30 (2H, m), 2.89 - 2.99 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.24 - 3.60 (4H, m), 5.70 - 5.86 (2H, m), 7.00 - 7.48 (5H, m), 7.80 - 7.90 (3H, m), 8.34 - 8.40 (1H, m), 8.57 - 8.64 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 478 [M+H]

実施例 368

5 (2R) - 1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジ
ン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カ
ルボン酸 メトキシ - メチル - アミド

実施例 14 で得られた 5 - フルオロ - 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノ
 キシ) - 2 - ニトロ - フェニルアミン、及び (R) - N - メトキシ - N - メチ
 ルプロリンアミドを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又は
 10 これらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.83 - 2.05 (3H, m), 2.25 - 2.
 40 (1H, m), 3.09 (3H, brs), 3.13 (3H, s), 3.
 40 - 3.47 (1H, m), 3.68 - 3.78 (1H, m), 3.84
 (3H, brs), 4.90 - 5.09 (1H, m), 7.06 - 7.30
 15 (4H, m), 7.42 - 7.50 (1H, m), 7.87 - 8.00 (3H,
 m), 8.19 - 8.28 (1H, m), 8.70 - 8.76 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 522 [M+H]

実施例 369

20 (2R) - 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオ
キシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) -
ピロリジン - 2 - イル) - エタノール

実施例 221 (工程 2) で得られた 4 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン
 - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェニルアミン及び 1 - (
 25 (R) - ピロリジン - 2 - イル - エタノールを用いて、実施例 354、355 及
 び実施例 358 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
 わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.7
 8 - 2.03 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.22 - 2.35 (1

H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 3.39 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.64-3.75 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 7.03-7.48 (4H, m), 7.90-7.99 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.17-8.28 (1H, m),
 5 8.43-8.46 (1H, m), 8.70-8.75 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例 370

10 (2R)-1-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例 225 (工程 2) で得られた 4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン及び 1-(R)-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例 205 及び実施例
 15 358 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを順次組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-2.03 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.39 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.63-3.74 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.07 (1H, br s), 7.22-7.50 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.42-8.46 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=1.6 Hz), 9.37-9.43 (1H, m)

25 ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 371

(2R) - 1 - (1 - (6 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピロリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン

実施例 259 (工程 1) で得られた 4 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェニルアミン及び 1 - (R) - ピロリジン - 2 - イル - エタノールを用いて、実施例 369 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.81 - 2.03 (3H, m), 2.02 (3H, s), 2.24 - 2.33 (1H, m), 3.22 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.38 - 3.46 (1H, m), 3.72 - 3.79 (1H, m), 4.40 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.10 - 7.12 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.45 - 7.48 (1H, m), 7.87 - 7.90 (2H, m), 7.90 - 7.98 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 491 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 372

(2R) - 1 - (1 - (6 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピロリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン

実施例 259 (工程 1) で得られた 4 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェニルアミン及び 1 - (R) - ピロリジン - 2 - イル - エタノールを用いて、実施例 369 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.82 - 2.04 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.24 - 2.34 (1

H, m), 3.22 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.34-3.50 (1
 H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.38-4.48 (1H,
 m), 7.00-7.38 (4H, m), 7.89 (2H, d, J=9.0 Hz),
 8.66 (1H, brs), 8.75 (1H, dd, J=1.6, 2.
 5 Hz), 9.38-9.48 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例 373

(2R)-1-(1-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオ
 10 キシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-
ピロリジン-2-イル)-プロパン-1-オン

実施例 221 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホ
 ニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 1-
 (R)-ピロリジン-2-イル-プロパノールを用いて、実施例 369 と同様
 15 の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
 題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.2
 5-1.27 (3H, m), 1.75-2.00 (3H, m), 2.23-2.
 53 (3H, m), 3.33-3.44 (3H, m), 3.71 (2H, q,
 20 J=7.3 Hz), 4.43 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.14 (1H,
 s), 7.38 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.93-
 8.00 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25
 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.
 73 (1H, d, J=4.9 Hz)

25 ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例 374

(2R) - 2 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -
ピロリジン-2-イル) - プロパン-2-オール

実施例 221 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホ
 5 ニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ニトロフェニルアミン、及び
 (R) - 1-メチル-1-(2-ピロリジニル) エタノールを用いて、実施例
 369 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0.85 and 0.87 (total 6H,
 10 each s), 1.22 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.59-1.84 (3H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 7.43-7.64 (4H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.8 Hz),
 15 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.71-8.73 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例 375

20 (2R, 4R) - 4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニル-フェ
ノキシ) -
2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジ
ン-2-カルボキサミド

シス-4-ヒドロキシ-D-プロリンアミドを用いて、実施例 15 と同様の
 25 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.94-2.00 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.38-3.44 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 4.3

6-4. 42 (1H, m), 7. 12 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 24 (1H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 44-7. 47 (1H, m), 7. 89-7. 97 (3H, m), 8. 21-8. 24 (1H, m), 8. 70-8. 72 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 376

(2R, 4S) - 4-フルオロ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-
 10 ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例 375 で得られた (2R, 4R) - 4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミドを用いて、
 15 実施例 356 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2. 01-2. 21 (1H, m), 2. 54-2. 67 (1H, m), 3. 13 (3H, s), 3. 48 (1H, dd, J=12. 8, 27. 2 Hz), 4. 09 (1H, ddd, J=3. 6, 12. 8, 39. 7 Hz), 4. 48 (1H, dd, J=6. 4, 10. 0 Hz), 5. 20-
 20 5. 34 (1H, m), 7. 15 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 25 (1H, brs), 7. 41 (1H, brs), 7. 46-7. 49 (1H, m), 7. 92-7. 99 (3H, m), 8. 26 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 73 (1H, d, J=4. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

25

実施例 377

(2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-
ピロリジン-2-カルボキサミド

トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリンアミドを用いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 2.00–2.07 (1H, m), 2.33–2.39 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.25 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=4.1, 10.8\text{ Hz}$), 4.44–4.50 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, brs), 7.37 (1H, brs), 7.46–7.49 (1H, m), 7.92–7.99 (3H, m), 8.25 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例378

1-((2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル)-エタノン

(工程1)

(2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシ-メチル-アミドの合成

参考例5で得られた(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシ-メチルアミドを用いて、実施例369と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程2)

1-((2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル)-エタノンの製造

(工程 1) で得られた (2*R*, 4*R*) - 1 - (6 - (6 - エタンスルホニル
 - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3*H* - ベンズイミ
 ダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシーピロリジン - 2 - カルボン酸 メト
 キシーメチル - アミド 20 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に、- 78 度
 5 にてメチルリチウム (1.0 M ジエチルエーテル溶液) 0.360 ml を加
 えた。反応液を - 78 度にて 1 時間攪拌した後、0 度まで昇温し、1 時間攪拌
 した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、
 無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取
 用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744
 10 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化
 合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.7
 9 - 1.88 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.43 - 2.54 (1
 H, m), 3.33 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.46 - 3.63 (2
 15 H, m), 4.34 - 4.43 (2H, m), 7.10 (1H, br s), 7.
 39 (1H, br s), 7.43 - 7.50 (2H, m), 7.93 - 7.9
 7 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H,
 d, J = 8.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.71
 (1H, d, J = 4.3 Hz)
 20 ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例 379

1 - ((2*R*, 4*S*) - 1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 -
 イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3*H* - ベンズイミダゾール - 5 - イ
 25 ル) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン

実施例 378 で得られた 1 - ((2*R*, 4*R*) - 1 - (6 - (6 - エタンス
 ルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3*H* - ベ
 ンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシーピロリジン - 2 - イル) -

エタノンを用いて、実施例 3 5 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 3 1 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1. 8 0–2. 0 5 (1H, m), 1. 9 6 and 2. 0 2 (total 3H, each s), 2. 2 6–2. 6 0 (1H, m), 3. 3 0–3. 4 3 (2H, m), 3. 4 3–3. 6 6 (1H, m), 3. 7 0–4. 0 4 (1H, m), 4. 5 0–4. 6 4 (1H, m), 5. 1 2–5. 3 7 (1H, m), 6. 9 0–7. 5 6 (4H, m), 7. 8 0–7. 9 1 (1H, m), 7. 9 3–8. 0 2 (1H, m), 8. 3 0–8. 6 8 (3H, m)

10 ESI-MS (m/e): 510 [$M+H$]

実施例 3 8 0

15 1 – ((2R, 4S) – 1 – (6 – (6 – エタンスルホニル – ピリジン – 3 – イルオキシ) – 2 – ピラジン – 2 – イル – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – 4 – フルオロ – ピロリジン – 2 – イル) – エタノン

参考例 5 で得られた (2R, 4R) – 4 – ヒドロキシー – ピロリジン – 2 – カルボン酸 メトキシー – メチルアミドを用いて、実施例 3 7 0 及び実施例 3 7 8 (工程 2) 及び実施例 3 5 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

20 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 2 5 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1. 9 8–2. 2 0 (1H, m), 2. 0 5 (3H, s), 2. 4 8–2. 6 1 (1H, m), 3. 4 1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 5 6 (1H, dd, $J=11.9, 24.5\text{ Hz}$), 3. 9 9 (1H, ddd, $J=3.1, 11.9, 39.1\text{ Hz}$), 4. 6 5 (1H, dd, $J=6.6, 10.3\text{ Hz}$),
25 5. 2 2–5. 3 6 (1H, m), 7. 1 3 (1H, brs), 7. 4 8–7. 5 0 (2H, m), 8. 0 5 (1H, dd, $J=0.6, 8.8\text{ Hz}$), 8. 5 2 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8. 6 7 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8. 7 6 (1H, dd, $J=1.4, 2.5\text{ Hz}$), 9. 4 3 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

実施例 381

5 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 14 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2-フルオロフェノールを用いて、実施例 196 (工程 4) ~ (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.10 (3H, s), 6.98-7.05 (1H, m), 7.07-7.21 (5H, m), 7.21-7.66 (3H, m), 7.88 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.74 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 476 [M+H]

15

実施例 382

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メ
タンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

20 実施例 381 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-4-(2-フルオロフェノキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.11 (3H, s), 7.00-7.08 (1H, m), 7.08-7.70 (5H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.47 (1H, s)

25

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例 383

5 - (2, 3-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-
(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
ゾール

2, 3-ジフルオロフェノールを用いて、実施例196（工程4）～（工程
5 6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1HNMR (CD₃OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.79-6.83 (1
H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.17-7.80 (4H,
m), 7.98-8.05 (2H, m), 8.27-8.35 (1H, m),
10 8.39 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.64-8.79 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例384

5 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-
15 (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
ゾール

2, 4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例196（工程4）～（工程
6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により、表題化合物を淡黄色固体として得た。

20 1HNMR (CD₃OD) δ : 3.21 (3H, s), 6.91-7.41 (4
H, m), 7.47-7.75 (3H, m), 7.98-8.06 (2H,
m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.40-8.45 (1H, m),
8.66-8.76 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

25

実施例385

5 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-
(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
ゾール

2, 5-ジフルオロフェノールを用いて、実施例196（工程4）～（工程6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1HNMR (CD₃OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.85–6.95 (2
5 H, m), 7.24 (1H, td, J=9.6, 5.1 Hz), 7.53 (1
H, s), 7.56 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.64 (1
H, dd, J=7.8, 4.7 Hz), 7.81 (1H, s), 8.05 (1
H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.3
3 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.7 Hz),
10 8.84 (1H, d, J=4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例386

5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-
15 (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダ
ゾール

2, 6-ジフルオロフェノールを用いて、実施例196（工程4）～（工程6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

20 1HNMR (CD₃OD) δ : 3.22 (3H, s), 7.09–7.17 (2
H, m), 7.14 (2H, t, J=8.2 Hz), 7.26–7.32 (1
H, m), 7.47–7.52 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=9.
0, 2.3 Hz), 7.98 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.07 (1H,
d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.51
25 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.72–8.74 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例387

5 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例 385 で得られた 4 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 5 -
5 (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 3.21 (3H, s), 6.75-6.92 (2
H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.35-7.85 (2H,
10 m), 7.52 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 8.04 (1H,
d, J=8.6 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.73
(1H, s), 8.79 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

15 実施例 388

5 - (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

3, 4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 383、および実施例 38
20 7 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 3.18 (3H, s), 6.65 (1H, br
s), 6.80 (1H, br s), 7.17 (1H, q, J=9.4 Hz),
7.46 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.49-7.80 (2
25 H, m), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J
=2.7 Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.46
(1H, s)

ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

実施例 389

5 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6-
(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダ
ゾール

- 5 3, 5-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 388 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.41-6.49 (2
 H, m), 6.60-6.69 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.
 10 6, 2.7 Hz), 7.54-7.82 (2H, m), 8.04 (1H, d,
 J=8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.74 (1H,
 brs), 8.80 (1H, brs), 9.52 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

15 実施例 390

5 - (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (6-メタ
ンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2 - (5-メチル-ピラジン-
2-イル) - 1H-ベンズイミダゾール

- 20 実施例 215 で得られた 4 - (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 5 - (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 5-メチル-ピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 38 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 2.65 (3H, s), 3.18 (3H, s),
 25 7.15 (1H, dd, J=8.0, 4.9 Hz), 7.32-7.80 (2
 H, m), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.45 (1H, dd,
 J=8.8, 2.7 Hz), 7.46 (1H, t, J=72.6 Hz), 7.
 93 (1H, dd, J=4.9, 1.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J=
 8.8, 0.6 Hz), 8.35 (1H, dd, J=2.7, 0.6 Hz),

8. 67 (1H, d, J=1. 0 Hz), 9. 32 (1H, d, J=1. 3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 541 [M+H]

5 実施例 391

5-フェノキシ-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

10 ピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル)-アミドの合成

実施例 221 (工程1) で得られた 3-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミン 7. 5 g のジメチルホルムアミド 75 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 3. 8 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4. 1 g、及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 5. 8 g を加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿物を濾取することにより、粗生成物を 8. 0 g 得た。得られた粗生成物 3. 6 g のトリフルオロ酢酸 35 ml 溶液に、発煙硝酸 0. 44 ml を加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、析出した沈殿物を濾取することにより、
20 表題化合物を得た。

(工程2)

5-(2, 5-ジフルオロ-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

25 (工程1) で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル)-アミド 26 mg の N-メチルピロリジノン 0. 5 ml 溶液に、2, 5-ジフルオロ-フェノール 15 mg、及び炭酸セシウム 28 mg を加え、反応液を 90 度にて 15 分間撹拌した後、反応液に塩化スズ (II) 二水和物 100

mgを加えた。反応液を90度にて1時間攪拌した後、酢酸エチル及び飽和重曹水を加えた。沈殿物を濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.24-3.44 (2H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 7.04-7.18 (1H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.51 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 474 [M+H]

実施例392

15 5-(ナフタレン-1-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例391で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニル)-アミド、及びナフタレン-1-オールを用いて、実施例391 (工程
20 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.29 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.70 (1H, dd, J=2.3, 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.48 (1H, d, J=1.2 Hz)

E S I - M S (m/e) : 524 [M+H]

実施例 393

5 5-(ナフタレン-2-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 391 で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル)-アミド、及びナフタレン-2-オールを用いて、実施例 391 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
10 により、表題化合物を褐色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 1.11 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.24 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.16 (1H, br s), 7.35-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.5 Hz),
15 7.67 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.80 (1H, dd, J=2.7, 1.6 Hz), 9.52 (1H, d, J=1.6 Hz)
E S I - M S (m/e) : 524 [M+H]

20

実施例 394

5-(2-ジフルオロメチル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

25 2-ジフルオロメチル-フェノールを用いて、実施例 221 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 1.21 (3H, t, J=8.4 Hz), 3.37 (2H, q, J=8.4 Hz), 6.72 (1H, t, J=59.8 Hz),

6. 85-6. 90 (1H, m), 7. 17 (1H, t, J=8. 6 Hz),
 7. 39-7. 46 (3H, m), 7. 51-7. 84 (3H, m), 7. 9
 8-8. 05 (2H, m), 8. 31-8. 39 (2H, m), 8. 65-8.
 85 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 523 [M+H]

実施例395

5-(2-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダ

10 ゴール

実施例196で得られた5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゴールを用いて、実施例43と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体とし

15 て得た。

1HNMR (CD₃OD) δ : 1. 25 (3H, t, J=7. 3 Hz), 3. 3
 7 (2H, q, J=7. 3 Hz), 6. 88 (1H, d, J=8. 2 Hz),
 7. 16 (1H, t, J=7. 4 Hz), 7. 40-7. 46 (2H, m),
 7. 51-7. 54 (1H, m), 7. 64 (1H, b r s), 7. 70 (1
 20 H, b r s), 7. 87 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 98 (1H, d,
 J=8. 6 Hz), 8. 01 (1H, t, J=8. 6 Hz), 8. 30 (1H,
 d, J=2. 7 Hz), 8. 33 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 76
 (1H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

25

実施例396

5-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゴール

実施例 250 (工程 1) で得られた 4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン、ピコリン酸、及び 6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 250 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.35 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.07 (2H, s), 7.10–7.13 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.26–7.27 (4H, m), 7.34–7.39 (1H, m), 7.51 (1H x 1/2, s), 7.64 (1H x 1/2, s), 7.83–7.86 (1H, m), 7.95–7.96 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m), 8.45–8.46 (1H, m), 8.60–8.63 (1H, m), 10.43–10.46 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 487 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例 397

5-(2-メタンスルホニル-6-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

- 20 5-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

- 25 実施例 396 で得られた 5-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 251 (工程 1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡緑色固体として得た。

(工程 2)

5-(2-メタンスルホニル-6-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1

H-ベンズイミダゾールの製造

(工程 1) で得られた 5-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニル-ベンゼンを用いて、
 5 実施例 251 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡緑色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.97 (3H, s), 3.41 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.50-7.57 (2H, m), 7.61-7.70 (2H, m),
 10 7.70 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.3 Hz).
 ESI-MS (m/e) : 569 [M+H]

15

実施例 398

5-(2-フルオロ-6-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

20 実施例 397 で得られた 5-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、及び 1, 2-ジフルオロ-3-シアノベンゼンを用いて、実施例 251 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡緑色固体として得た。

25 1H NMR (CD₃OD) δ : 1.26 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.39 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.27-7.43 (1H, m), 7.40 (1H, td, J=8.0, 4.6 Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.56-7.76 (3H, m), 7.99 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.0 Hz).

6 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

5 実施例 399

5-(2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 397 で得られた 5-(2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.00-7.18 (1H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 7.54-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, brs), 7.97 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.20-8.30 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.70-8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 534 [M+H]

実施例 400

5-(2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程 1)

3-フルオロ-4-(2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ)-フェニルアミンの合成

実施例 196 (工程 1) で得られた (3-フルオロ-4-ヒドロキシーフェ

ニル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル、及び1, 2-ジフルオロ-3-シアノーベンゼンを用いて、実施例221 (工程1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

5 (工程2)

ピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(2-フルオロ-6-シアノーフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-アミドの合成

(工程1) で得られた5-フルオロ-4-(2-フルオロ-6-シアノーフェノキシ)-フェニルアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例391 (工程1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程3)

5-(2-フルオロ-6-シアノーフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程2) で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(2-フルオロ-6-シアノーフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-アミド、及び4-エタンスルホニルフェノールを用いて、実施例391 (工程2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 20 (2H, q, J=7. 4 Hz), 7. 12 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 33-7. 40 (2H, m), 7. 55-7. 62 (3H, m), 7. 86 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 72 (1H, s), 8. 78 (1H, s), 9. 48 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例401

5 - (2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、及び5 - (2-フルオロ-6-イソプロピルカルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例400で得られた5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例43と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ褐色

5 - (2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.22 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.00-7.34 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34-7.70 (4H, m), 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.46 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 534 [M+H]

5 - (2-フルオロ-6-イソプロピルカルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-エタンスルホニル-フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (6H, d, J=9.6 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.01-3.11 (2H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 6.80-7.87 (9H, m), 8.52-8.60 (2H, m), 9.51-9.54 (1H, m), 10.78-10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 576 [M+H]

実施例 402

5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

- 5 実施例 400 (工程 2) で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4 - (2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ) - 2-ニトロ-フェニル) - アミド、及び 6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 400 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.27-3.36 (2H, m), 7.22-7.35 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.72-7.77 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.45 (1H, s).
- 15 ESI-MS (m/e) : 517 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 403

5 - (2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、及び 5 - (2-フルオロ-6-イソプロピルカルバモイル-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

- 25 実施例 402 で得られた 5 - (2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

5-(2-フルオロ-6-カルバモイル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.27 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.43 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.08-7.11 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.80 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.71 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.47 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 535 [M+H]

10 5-(2-フルオロ-6-イソプロピルカルバモイル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.08 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.94-4.02 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.36-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.74 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.56 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.44 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 577 [M+H]

20

実施例 404

5-(2-フルオロ-6-(テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 402 で得られた 5-(2-フルオロ-6-シアノ-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 60 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

1 HNMR (CD₃OD) δ : 1. 2 7 (3H, t, J=7. 4Hz), 3. 3
 9 (2H, q, J=7. 4Hz), 7. 3 7-7. 4 6 (4H, m), 7. 6
 0 (1H, s), 7. 8 4 (1H, d, J=5. 9Hz), 7. 9 4 (1H,
 d, J=9. 0Hz), 8. 3 2 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 7 1
 5 (1H, s), 8. 7 7 (1H, s), 9. 4 7 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 560 [M+H]

実施例 405

5-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-
 10 6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイ
ミダゾール

2-メチルスルファニルフェノールを用いて、実施例 221 (工程 3) と
 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を淡黄色固体として得た。

15 1 HNMR (CDCl₃) δ : 1. 2 8 (3H, t, J=7. 4Hz), 3. 3
 8 (2H, q, J=7. 4Hz), 6. 7 8 (1H, ddd, J=7. 6, 7.
 6, 1. 5Hz), 7. 0 3-7. 1 2 (2H, m), 7. 0 8 (1/2H,
 s), 7. 1 6 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 3 0 (1H, dd, J=
 8. 7, 2. 5Hz), 7. 3 6 (1/2H, s), 7. 3 7-7. 4 1 (1
 20 H, m), 7. 4 7 (1/2H, s), 7. 7 2 (1/2H, s), 7. 8
 6-7. 9 0 (1H, m), 7. 9 7 (1H, d, J=8. 7Hz), 8. 3
 8 (1H, d, J=2. 5Hz), 8. 3 8-8. 4 1 (1H, m), 8. 6
 1-8. 6 3 (1H, m), 11. 1 6 (1/2H, brs), 11. 2 8
 (1/2H, brs)
 25 ESI-MS (m/e) : 519 [M+H]

実施例 406

5-(2-メタンスルフィニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-
6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイ

ミダゾール、及び 5-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジ
ン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-
1H-ベンズイミダゾール

実施例 405 で得られた 5-(2-メチルスルファニル-フェノキシ)-
5 2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル
オキシ)-1H-ベンズイミダゾール 46 mg のメタノール 3 ml 溶液に、水
2 ml、及びオキソン 89 mg を加えた後、反応液を室温にて 5 時間攪拌した。
溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i
e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホル
10 ルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物をそれぞれ淡黄色固体
として得た。

5-(2-メタンスルフィニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-
6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイ
ミダゾール

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.5
9 (3/2H, s), 2.63 (3/2H, s), 3.38 (2H, q, J=
7.6 Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.25-7.33 (2H,
m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.08 (1/2H, s), 7.1
6 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.7, 2.
20 5 Hz), 7.36 (1/2H, s), 7.37-7.41 (1H, m), 7.
47 (1/2H, s), 7.72 (1/2H, s), 7.86-7.90 (1
H, m), 7.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, d, J
=2.5 Hz), 8.38-8.41 (1H, m), 8.61-8.63 (1
H, m), 11.16 (1/2H, br s), 11.28 (1/2H, br
25 s)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

5-(2-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-
(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダ
ゾール

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz) ; 2.95 (3/2H, s) , 3.02 (3/2H, s) , 3.36 (2H, q, J=7.4 Hz) , 6.92-6.97 (1H, d) , 7.20-7.27 (1H, m) , 7.31-7.35 (3/2H, m) , 7.41-7.45 (3/2H, m) , 7.51-7.57 (1H, m) , 7.65 (1/2H, s) , 7.72 (1/2H, s) , 7.87-7.92 (1H, m) , 7.97-8.04 (2H, m) , 8.34-8.42 (2H, m) , 8.65-8.67 (1H, m) , 10.72 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 551 [M+H]

10

実施例407

5-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例391で得られたピラジン-2-カルボン酸 (5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル)-アミド、及び2-ブロモ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例391と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz) , 3.39 (2H, q, J=7.4 Hz) , 7.03 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz) , 7.19-7.22 (1H, m) , 7.28-7.32 (1H, m) , 7.34 (1/2H, brs) , 7.51 (1/2H, brs) , 7.62 (1/2H, brs) , 7.93 (1/2H, brs) , 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz) , 8.14 (1H, brs) , 8.31-8.32 (1H, m) , 8.62 (1H, brs) , 8.70 (1H, d, J=2.4 Hz) , 9.64 (1H, brs) , 10.91 (1/2H, brs) , 10.98 (1/2H, brs)
 25 ESI-MS (m/e) : 553 [M+H]

実施例 408

5- (2-ビニルピリジン-3-イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-
6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイ
ミダゾール

2-ビニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 407 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
を淡黄色固体として得た。

1HNMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.3
10 7 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.34 (1H, dd, J=10.9, 1.
9 Hz), 6.30 (1H, dd, J=17.4, 1.9 Hz), 6.72
(1H, dd, J=17.4, 10.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J=
8.2, 1.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 4.3 Hz),
7.27 (1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz), 8.00 (1H, d, J
15 =8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.33 (1H,
dd, J=4.3, 1.5 Hz), 8.61 (1H, dd, J=2.6, 1.
6 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.60 (1/2H,
brs), 10.68 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 501 [M+H]

20

実施例 409

5- (2-シクロプロピル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピラジン-
2-イル-6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1
H-ベンズイミダゾール

25 2-シクロプロピル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 407 と同様の
の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
題化合物を淡黄色固体として得た。

1HNMR (CDCl₃) δ : 0.77-1.02 (2H, m), 1.24-1.
31 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.37 (2H,

q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.96 (2/5H, dd, $J=8.2, 4.6\text{ Hz}$), 6.98 (3/5H, dd, $J=8.2, 4.6\text{ Hz}$), 7.03 (2/5H, dd, $J=8.2, 1.5\text{ Hz}$), 7.04 (3/5H, dd, $J=8.2, 1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1/2H, s), 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 3.0\text{ Hz}$), 7.48 (1/2H, s), 7.53 (1/2H, s), 7.78 (1/2H, s), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20 (2/5H, dd, $J=4.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.22 (3/5H, dd, $J=4.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.39 (2/5H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.40 (3/5H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.59–8.62 (1H, m), 8.68–8.70 (1H, m), 9.62–9.64 (1H, m), 10.60 (3/5H, brs), 10.66 (2/5H, brs)
 ESI-MS (m/e): 515 [M+H]

実施例 410

5 5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-ジメチルサルファモイル-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)-フェノール、及び2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例221(工程1)~(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD) δ : 2.66 (6H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10–7.19 (1H, m), 7.32–7.62 (4H, m), 7.49 (1H, t, $J=72.8\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.01 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 554 [M+H]

実施例 4 1 1

5 - (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6 - (3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 5 4-メタンスルホニル-3-クロロ-フェノール、及び2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 2 2 1 (工程 1) ~ (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

1H NMR (CD₃OD) δ : 3.25 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.8, 4.9 Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.46-7.74 (3H, m), 7.48 (1H, t, J=74.0 Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.75-8.77 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 552 [M-H]

実施例 4 1 2

5 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル) - フェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール

20

- 実施例 2 5 2 で得られた 5 - (2-フルオロ-フェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6 - (6-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール 6.0 mg のエタノール 0.5 ml 溶液に、ヒドロキシアミン (50%水溶液) 0.5 ml 加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。
- 25

1H NMR (CD₃OD) δ : 7.01-7.04 (1H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.3 Hz)

z), 8.70 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.6 Hz), 9.48 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 458 [M+H]

5 実施例 413

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール)-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 412 で得られた 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.6 mg の無水酢酸 1 ml 溶液を、60 度にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.69 (3H, s), 7.00-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.52-7.85 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.71 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.48 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例 414

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-(5-トリフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール)-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 412 で得られた 5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.6 mg の無水酢酸 1 ml 溶液を、60 度にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色固体として得た。

シ) -1H-ベンズイミダゾール2. 0mgの無水トリフルオロ酢酸1ml溶液を、60度にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物

5 1HNMR (CD₃OD) δ : 7.00-7.50 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.8Hz, 2.3Hz), 7.60-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=7.8Hz), 8.45 (1H, d, J=2.3Hz), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.50 (1H, s)

10 ESI-MS (m/e): 536 [M+H]

実施例415

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(イミダゾ
ゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 (工程1)

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-ニトロピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

2-ニトロ-5-ピリジンを用いて、実施例251 (工程2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物

20 を得た。

(工程2)

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

25 (工程1) で得られた5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-ニトロピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール12mgのメタノール0.5ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒を加え、反応液を水素雰囲気下、1時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のエタノール0.3ml溶液に、クロロアセトアルデ

ヒド（４０％水溶液）０．０２ｍｌを加えた後、反応液を室温にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel TM60F254、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝１５／１）にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.73 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.00–7.22 (6H, m), 7.31–7.65 (4H, m), 7.82 (1/2H, s), 7.88 (1/2H, s), 8.57 (1H, dd, $J=2.5, 1.5\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.57 (1/2H, br s), 10.97
10 (1/2H, br s)
ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

実施例 416

- 5-（ピリジン-2-イルスルファニル）-2-ピラジン-2-イル-6-
15 （6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

ピリジン-2-チオールを用いて、実施例 391（工程 2）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.36 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=7.4, 4.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58–7.80 (1H, m), 7.60 (1H, td, $J=7.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=8.6, 0.6\text{ Hz}$),
25 z), 8.00–8.25 (1H, m), 8.28 (1H, dd, $J=5.1, 1.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=2.5, 1.5\text{ Hz}$), 9.53 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

実施例 4 1 7

5- (3-シアノーピリジン-2-イルスルファニル) -2-ピラジン-2-イル-6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

3-シアノーピリジン-2-チオールを用いて、実施例 3 9 1 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 2 9 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 3 6 (2H, q, J=7. 4 Hz), 7. 0 8 (1H, dd, J=7. 8, 4. 9 Hz), 7. 3 5 (1H, dd, J=8. 6, 2. 8 Hz), 7. 3 5 a
n d 7. 6 5 (t o t a l 1H, e a c h s), 7. 8 0 (1H, dd, J=7. 8, 1. 8 Hz), 7. 9 3 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 9 5 a n d 8. 2 2 (t o t a l 1H, e a c h s), 8. 3 6 (2H, d, J=2. 5 Hz), 8. 6 3 (1H, s), 8. 7 1 (1H, s), 9. 6 5 (1H, d, J=1. 4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 5 1 6 [M+H]

実施例 4 1 8

5- (2-クロロフェニル-スルファニル) -2-ピリジン-2-イル-6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール

2-クロロチオフェノールを用いて、実施例 1 9 6 (工程 4) ~ (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 2 0 (3H, s), 7. 0 3-7. 1 0 (1H, m), 7. 1 3-7. 2 0 (2H, m), 7. 3 4-7. 3 9 (2H, m), 7. 5 0-7. 8 6 (3H, m), 7. 9 4 (1H, d, J=8. 6 Hz)

z), 8.01 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.29-8.35 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 419

5 4-(2-シアノフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.78 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.50-7.51 (1H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz),
15 8.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 498 [M+H]

実施例 420

20 4-(2-シアノフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例419で得られた3-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例205と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
25 組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, J=8.0 Hz), 3.42 (2H, q, J=8.0 Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.08 (1H, d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), $8.54 - 8.59$ (1H, m), $8.70 - 8.73$ (1H, m), $8.77 - 8.79$ (1H, m), $9.48 - 9.50$ (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 499 [M+H]

5

実施例 421

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 286 で得られた 3-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.24 (3H, s), $6.80 - 6.83$ (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), $7.30 - 7.50$ (2H, m), $7.60 - 7.80$ (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.56 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 485 [M+H]

20 実施例 422

4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 2,3-ジフルオロフェノール、及び 6-メタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 274 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), $7.12 - 7.25$ (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), $7.60 - 7.65$ (2H, m), $8.07 - 8.10$ (2

H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.83–8.85 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

5 実施例 423

4-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 実施例 285 で得られた 3-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 204 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz),
15 7.12–7.26 (3H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.60–7.68 (2H, m), 8.06–8.13 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=5.1$ Hz)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

20

実施例 424

4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 2, 5-ジフルオロフェノール、及び 6-エタンスルホニルピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 278 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=8.2$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=8.2$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.99–7.0

5 (1H, m), 7.06–7.14 (1H, m), 7.22 (1H, br s), 7.34 (1H, td, J=9.8, 4.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.6, 4.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.72 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.79 (1H, s), 9.54 (1H, d, J=1.2 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 425

4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 424 で得られた 3-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 204 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.55 (1H, s), 6.96–7.05 (1H, m), 7.05–7.14 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.28–7.38 (1H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.56–7.63 (1H, m), 7.97–8.03 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.51 (1H, s), 8.76 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 426

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び 4-エタンスルホニルフェノール

を順次用いて、実施例 278 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.37 (1H, brs), 7.13–7.25 (5H, m), 7.34–7.39 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.84 (1H, dd, $J=1.6, 2.7\text{ Hz}$), 9.56 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

10 実施例 427

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 426 で得られた 3-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 204 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.23 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.15–7.22 (4H, m), 7.28–7.38 (1H, m), 7.51 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.76 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

25 実施例 428

4-(2-ジフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ジフルオロメチルフェノール、及び 6-エタンスルホニルピリジ

ン-3-オールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.3
 5 9 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.50 (1H, s), 7.15 (1H,
 d, J=7.4 Hz), 7.22 (1H, t, J=55.5 Hz), 7.34
 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.49-7.62 (4H, m), 7.74
 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.
 05 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.4 Hz),
 10 8.49 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.74-8.77 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 523 [M+H]

実施例429

4-(2-ジフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル
 15 ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

実施例428で得られた3-(2-ジフルオロメチルフェノキシ)-5-
 (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-
 ジアミンを用いて、実施例205と同様の方法、これに準じた方法又はこれら
 20 と常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J=7.8 Hz), 3.4
 0 (2H, q, J=7.8 Hz), 6.54 (1H, s), 7.17 (1H,
 d, J=7.4 Hz), 7.21 (1H, t, J=55.8 Hz), 7.36
 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.50-7.65 (2H, m), 7.75
 25 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.
 51 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.72 (1H, s), 8.79 (1H,
 s), 9.54 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 524 [M+H]

実施例 430

4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 5 2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール、及び4-エタンスルホニル-フェノールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 10 7.27-7.30 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.64 (1H, t, $J=7.2.1\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.05-8.08 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J=4.9, 1.6\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)
 15 ESI-MS (m/e): 540 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 431

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 20 実施例274(工程1)で得られた3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例205と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
 25 化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 6.38 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.44 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.15-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.

5 7 (1H, dd, $J=7.0, 1.8$ Hz), 7.84–7.90 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.52 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 504 [M+H]

5 実施例 432

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-オール、及び 6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 274 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.65 (3H, s), 6.36 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.38–7.60 (4H, m), 7.95–8.08 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 504 [M+H]

20 実施例 433

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 432 で得られた 3-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 205 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.

4.0 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.50 (3H, s), 6.24 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.05 (1H, br s), 7.32–7.40 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=6.8, 2.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.82 (1H, dd, $J=2.5, 1.5$ Hz), 9.47 (1H, d, $J=1.4$ Hz)
 ESI-MS (m/e): 505 [M+H]

10 実施例 434

4-(2-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
 (工程 1)

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロ-3-(1-オキシーピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

1-オキシーピリジン-3-オール、及び 6-メタンスルホニルピリジン-3-オールを用いて、実施例 67 (工程 1) 及び (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

20 (工程 2)

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロ-3-(2-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロ-3-(1-オキシーピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンを用いて、実施例 218 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程 3)

4- (2-シアノーピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

5 5- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ニトロ-3- (2-シアノーピリジン-3-イルオキシ) -フェニルアミンを用いて、実施例196 (工程5) 及び204 (工程1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 7.07 (1H, br s), 7.44 (1H, br s), 7.56-7.69 (4H, m), 8.02 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.46-8.48 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 485 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例435

4- (2-シアノーピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-エタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-エタンスルホニル-フェノールを用いて、実施例434と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
20 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.22 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.94 (1H, br s), 7.27 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, br s), 7.49 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.59-7.62 (1H, m), 7.91-7.98 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 498 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例436

4-ベンジルオキシ-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

ベンジルアルコール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例274と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.41 (2H, s), 7.02-7.05 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 7.53-7.59 (4H, m), 8.07 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.11-8.14 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.87-8.90 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 487 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例437

4-ベンジルオキシ-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例436で得られた3-ベンジルオキシ-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例205と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.36-7.42 (3H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.78-8.80 (1H, m), 9.54-9.56 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 488 [M+H]

実施例 438

4- (2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ) -6- (6-エタンスルホニ
 5 ルーピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
 ミダゾール

(工程 1)

4-ヒドロキシ-6- (6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

10 実施例 436 で得られた 4-ベンジルオキシ-6- (6-エタンスルホニ
 ルーピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
 ミダゾールを用いて、実施例 251 (工程 1) と同様の方法、これに準じた方
 法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程 2)

15 4- (2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ) -6- (6-エタンスルホ
 ニルーピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズ
 イミダゾールの製造

4-ヒドロキシ-6- (6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及び 2, 3-ジフ
 20 ルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 251 (工程 2) と同様の方法、これ
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得
 た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 25 7.28 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.36-7.42 (1H, m),
 7.48-7.54 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$),
 8.82 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例 439

4- (6-シアノ-ピリジン-2-イルオキシ) -6- (4-エタンスルホニ
5 ル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 438 (工程 1) で得られた 4-ヒドロキシ-6- (6-エタンスル
ホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベン
ズイミダゾール及び 2-クロロ-3-シアノピリジンを用いて、実施例 438
(工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
10 ることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.4
2 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
7.30 (1H, dd, $J=7.4, 5.1\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, J
= 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, $J=5.1, 7.8\text{ Hz}$), 7.7
15 1 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 8.00-8.05 (1H,
m), 8.11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.26-8.33 (3H,
m), 8.60 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=5.$
1 Hz)

ESI-MS (m/e) : 499 [M+H]

20

実施例 440

4- (2-シアノ-3-フルオロ-フェノキシ) -6- (6-エタンスルホニ
ル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール

25 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 439 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.4
1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),

7. 0 4 (1H, d, J=1. 8 Hz), 7. 1 3 (1H, t, J=8. 6 Hz), 7. 4 4 (1H, d, J=1. 8 Hz), 7. 5 5-7. 6 4 (2H, m), 7. 6 7 (1H, dd, J=8. 6, 3. 2 Hz), 8. 0 0-8. 0 6 (1H, m), 8. 1 0 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 3 3 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 5 7 (1H, d, J=2. 3 Hz), 8. 7 8-8. 8 1 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例 4 4 1

10 4-(2-カルバモイル-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

15 実施例 4 3 8 で得られた 4-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 4 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 4 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 4 0 (2H, q, J=7. 4 Hz), 6. 5 3 (1H, b r s), 7. 2 6 (1H, b r s), 7. 4 2-7. 5 3 (2H, m), 7. 5 7-7. 6 2 (2H, m), 7. 6 8 (1H, dd, J=8. 2, 3. 9 Hz), 8. 0 7 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 1 1-8. 1 6 (1H, m), 8. 4 1 (1H, d, J=8. 2 Hz), 8. 4 9 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 8 8 (1H, d, J=3. 9 Hz)

25 ESI-MS (m/e) : 534 [M+H]

実施例 4 4 2

4-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイ

ミダゾール

実施例 4 3 7 で得られた 4-ベンジルオキシ-6-(6-エタンスルホニル-
 ルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイ
 ミダゾールを用いて、実施例 4 3 8 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 5 らと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 5 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 4
 0 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 5 7 (1H, b r s), 7. 2 3 (1
 H, b r s), 7. 4 6-7. 5 1 (1H, m), 7. 5 7-7. 6 1 (1H,
 m), 7. 6 4-7. 7 1 (2H, m), 8. 0 6 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$),
 10 z), 8. 5 1 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8. 7 1 (1H, d, $J=2.$
 3 Hz), 8. 7 8 (1H, s), 9. 4 8 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]

実施例 4 4 3

15 4-(2-シアノ-5-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-
 ルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイ
 ミダゾール

実施例 4 4 2 で得られた 4-ヒドロキシ-6-(6-エタンスルホニル-
 ルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
 20 ザール及び 2, 4-ジフルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 4 3 8 (工
 程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 2 0 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 4
 1 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 8 8 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$),
 25 6. 9 8 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 0 5-7. 1 1 (1H, m),
 7. 3 9-7. 4 4 (1H, m), 7. 6 8 (1H, dd, $J=3.1, 8.$
 0 Hz), 7. 8 9 (1H, dd, $J=8.8, 6.1\text{ Hz}$), 8. 0 8-8.
 1 2 (1H, m), 8. 5 7-8. 6 0 (1H, m), 8. 7 1 (1H, d,
 $J=2.3\text{ Hz}$), 8. 7 7-8. 7 9 (1H, m), 9. 4 6-9. 4 8

(1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]

実施例 444

5 4-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール

2, 5-ジフルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 443 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
10 を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.26 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.41 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.3 Hz),
7.22 (1H, dd, J=4.6, 9.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=8.6, 4.6, 7.4 Hz),
15 7.63-7.69 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=3.1 Hz),
8.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.79 (1H, dd, J=2.0, 3.1 Hz), 9.49 (1H, d, J=2.0 Hz)

ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]

20

実施例 445

4-(2-カルバモイル-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 実施例 442 で得られた 4-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル
ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 43 と同様の方法、
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を
得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 2 5 (3 H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 3 9 (2 H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6. 3 9 (1 H, s), 7. 2 1 (1 H, s), 7. 4 2–7. 5 1 (2 H, m), 7. 5 5 (1 H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7. 6 4 (1 H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8. 0 6 (1 H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8. 4 7 (1 H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 7 5–8. 7 8 (1 H, m), 8. 8 2–8. 8 4 (1 H, m), 9. 5 4 (1 H, br s)

ESI-MS (m/e) : 535 [$M+H$]

10 実施例 4 4 6

4-(6-シアノ-ピリジン-2-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロ-3-シアノピリジンを用いて、実施例 4 4 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 2 5 (3 H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 4 1 (2 H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7. 1 4 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 3 0 (1 H, dd, $J=7.4, 5.1\text{ Hz}$), 7. 4 5 (1 H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 6 9 (1 H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8. 1 0 (1 H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8. 2 7–8. 3 3 (2 H, m), 8. 5 9 (1 H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8. 7 0–8. 7 2 (1 H, m), 8. 7 6–8. 7 9 (1 H, m), 9. 4 1–9. 4 3 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 500 [$M+H$]

25 実施例 4 4 7

4-(2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 4 3 8 と同

様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.50 (1H, s),
7.22 (1H, s), 7.45–7.62 (3H, m), 7.62–7.75
5 8 (2H, m), 7.95–8.05 (1H, m), 8.08 (1H, d, J
= 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.49 (1H,
s), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 502 [$M+H$]

10 実施例 448

4-(2-フルオロ-6-メタンスルホニルフェノキシ)-6-(6-メタ
ンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール

実施例 447 で得られた 4-ヒドロキシ-6-(6-メタンスルホニルピ
15 リジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール及び 2,3-ジフルオロ-6-メタンスルホニルベンゼンを用いて、実施例
438 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
合わせるにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.21 (3H, s), 3.46 (3H, s),
20 6.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz),
7.54–7.67 (3H, m), 7.70–7.74 (1H, m),
7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz),
8.11 (1H, ddd, J = 7.8, 8.6, 2.7 Hz), 8.4
0 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz),
25 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz)

ESI-MS (m/e) : 555 [$M+H$]

実施例 449

4-(2-カルバモイル-6-フルオロフェノキシ)-6-(6-メタンス

ルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例447で得られた4-(2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ)-6-(6-メタンシルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例43と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.42-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=7.6, 4.3\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.10-8.16 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 520 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例450

4-(2-シアノ-6-フルオロ-フェノキシ)-6-(6-メタンシルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-メタンシルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例442と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.57 (1H, br s), 7.23 (1H, br s), 7.49 (1H, td, $J=8.0, 4.6\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 3.2\text{ Hz}$), 7.65-7.71 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.78 (1H, br s), 9.48 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例 451

4- (ピリジン-2-イルスルファニル) -6- (6-エタンスルホニル-ピ
5 リジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 288 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, ddd, $J=7.4, 4.7, 1.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.38-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$),
15 z), 7.88 (1H, td, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 490 [M+H]

20

実施例 452

4- (ピリジン-2-イルスルファニル) -6- (6-エタンスルホニル-ピ
リジン-3-イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

25 実施例 451 で得られた 3- (ピリジン-2-イルスルファニル) -5- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例 68 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.3

9 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 7.08–7.19 (2H, m), 7.3
 8 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.6, 2.$
 8 Hz), 7.57 (1H, td, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.66 (1
 H, d, $J=2.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.4
 5 8 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=2.7$ Hz),
 8.63 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=2.5$ H
 z), 9.63 (1H, d, $J=1.4$ Hz)
 ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

10 実施例 453

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-6-
(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-
イル-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールを用いて、実施例 452 と
 15 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.4
 1 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.65–6.6
 9 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 6.87 (1H,
 20 d, $J=1.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.48
 (1H, dd, $J=8.6, 2.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=2.2$
 Hz), 8.05 (1H, dd, $J=8.6, 0.6$ Hz), 8.16 (1H,
 d, $J=2.6$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J=2.8, 0.6$ Hz),
 9.42 (1H, d, $J=1.6$ Hz)

25 ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

実施例 454

4-(4-メトキシベンジルスルファニル)-6-(6-エタンスルホニ
ル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイ

ミダゾール

(4-メトキシフェニル)メタンチオールを用いて、実施例452と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.61 and 3.79 (total 3H, each s), 4.05 and 4.40 (total 2H, each s), 6.69 and 6.79 (total 2H, each d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.88–7.52 (5H, m), 7.98 and
- 10 8.01 (total 1H, each d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.44 and 8.46 (total 1H, each d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.58–8.65 (1H, m), 8.68 and 8.70 (total 1H, each d, $J=2.5\text{ Hz}$), 9.58 and 9.74 (total 1H, each d, $J=1.4\text{ Hz}$), 10.05 and 10.
- 15 46 (total 1H, each brs)
ESI-MS (m/e) : 534 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例455

- 4-(6-シアノピリジン-2-イルスルファニル)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
- 20 ルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロ-3-シアノピリジンを用いて、実施例446と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.$

6 Hz), 8.44 (1H, dd, J=4.9, 2.0 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.5, 1.5 Hz), 8.70 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.64 (1H, d, J=1.5 Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例 456

4-(2-シアノーピリジン-3-イルスルファニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10

実施例 455 で得られた 4-メルカプト-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及び 2-シアノー-3-フルオロピリジンを用いて、実施例 438 (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

15

により、表題化合物を淡黄色固体として得た。
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.64 (2H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.96-8.04 (2H, m), 8.59-8.66 (2H, m), 8.77-8.83 (2H, m), 9.32 (1H, s)

20

ESI-MS (m/e) : 516 [M+H]

実施例 457

4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-5-クロロ-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25

ピリジン-2-チオールを用いて、実施例 117 及び実施例 290 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.05–7.10 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 524, 526 $[\text{M}+\text{H}]$

10

実施例 458-1、458-2

4-(ピリジン-2-イルスルフィニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び 4-(ピリジン-2-イルスルホニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 451 で得られた 4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 20mg のメタノール 3ml 溶液に、OXONE 50mg、及び水 0.5ml を加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

4-(ピリジン-2-イルスルフィニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ

ゾール

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.89 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.96 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.65 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5 Hz)
- ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

4-(ピリジン-2-イルスルホニル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.4, 4.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.88-7.94 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.77 (1H, d, J=4.9 Hz)
- ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

25 実施例 459

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2'-フルオロビフェニル-4-オールを用いて、実施例 338 (工程 5)

と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.00–2.60 (7H, m), 3.40–4.00 (2H, m), 5.20–5.65 (1H, m), 7.00–7.70 (11H, m), 7.80–8.00 (1H, m), 8.25–8.45 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 493 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 460

10 6 – (1 – アセチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – (4 – (ジフルオロメチル) フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾール – トリフルオロ酢酸塩

(工程 1)

15 4 – (6 – (1 – (アセチルピロリジン – 2 – イル) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1 – ((2 – (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) – 1H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) オキシ) ベンズアルデヒドの合成

実施例 121 (工程 11) で得られた、1 – (2 – (6 – ヒドロキシ – 2 – ピリジン – 2 – イル – 3 – (2 – トリメチルシリル – エトキシメチル) – 3H – ベンズイミダゾール – 5 – イル) – ピロリジン – 1 – イル) – エタノン 1
20 00mg の N – メチル – 2 – ピロリジドン 1ml 溶液に、炭酸セシウム 143mg、p – フルオロベンズアルデヒド 0.048ml を順次加え、反応液を 80 度にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:
25 クロロホルム/メタノール = 100/1) で精製し、表題化合物を橙色油状物質として得た。

(工程 2)

6 – (1 – アセチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – (4 – (ジフルオロメチル) フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾールの合

成

4 - (6 - (1 - (アセチルピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) ベンズアルデヒド 22 mg のクロロホルム
 5 0.2 ml 溶液に、ビス(2-メトキシエチル) アミノサルファートリフロライド 0.036 ml を加え、反応液を 80 度にて 8 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F 254, Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

10 (工程 3)

6 - (1-アセチルピロリジン-2-イル) - 5 - (4 - (ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-トリフルオロ酢酸塩の製造

6 - (1-アセチルピロリジン-2-イル) - 5 - (4 - (ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 12
 15 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去した後、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧
 20 留去し、表題化合物を赤色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.78-0.95 (4H, m), 1.91-2.15 (2H, m), 2.69 (3H, s), 5.38-5.43 (1H, m), 7.21-7.34 (4H, m), 7.52-7.63 (6H, m), 8.27-8.29 (1H, m)

25 ESI-MS (m/e): 449 [M+H]

実施例 461

1 - (2 - (6 - (3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-

1-イル)-エタノン

(3-クロロ-4-メタンスルホニル)フェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–2.40 (4H, m), 2.90–3.27 (5H, m), 3.65–3.90 (2H, m), 5.15–5.43 (1H, m), 6.90–7.45 (5H, m), 7.84–8.15 (2H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

10

実施例462

2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(1,3)チアゾロ(5,4-b)ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例306(工程3)で得られた2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル、及び(1,3)チアゾロ(5,4-b)ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例306(工程4)及び(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
20 を黄色油状物質として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.60–2.40 (7H, m), 3.00–3.80 (5H, m), 5.00–5.60 (1H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.25–7.80 (3H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 8.40–8.80 (2H, m)
25 ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

実施例463

5-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-6-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イ

ル) -1H-ベンズイミダゾール

5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例462と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.89 (1H, m), 1.22 (2H, m),
1.88-2.11 (3H, m), 2.27 (1H, m), 3.08 (3H,
m), 3.63-3.76 (1H, m), 3.84 (1H, s), 5.38
(1H, dd, $J=25.8, 8.6\text{ Hz}$), 7.11-7.20 (2H,
m), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.93 (2H, m),
10 8.11 (1H, m), 8.51 (1H, m), 8.93 (1H, m), 10.
58-10.88 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 545 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例464

15 6 - (1-アセチルピロリジン-2-イル) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5 - (4-メタンスルホニル) フェノキシ) - 1
H-ベンズイミダゾール・一トリフルオロ酢酸塩

20 5 - (ジフルオロメチル) ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例462と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.92 (1H, m), 1.32 (2H, m),
1.89 (1H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.13-2.14 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.16-3.17 (3H, s),
5.35 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.41-7.5
25 8 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 8.00-8.02 (3
H, m), 8.04-8.22 (2H, m), 9.04 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 527 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例465

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(メトキシメチル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例 460 (工程 1) で得られた、4-(6-(1-(アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ベンズアルデヒド 50 mg のメタノール 0.5 ml 溶液に、氷冷下、水酸化ホウ素ナトリウム 7 mg を加え、反応液を 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に、水素化ナトリウム 10 mg、及びヨウ化メチル 0.030 ml を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。得られた粗生成物にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、反応液を室温にて 2 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去した後、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC 社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.93 (1H, m), 2.07-2.11 (3H, m), 2.18 (2H, m), 2.45 (1H, m), 3.43 (3H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 3.75-3.95 (2H, m), 4.50 (d, 2H, $J=4.3\text{ Hz}$), 5.49-5.56 (1H, m), 7.16 (3H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.89 (1H, m)

ESI-MS (m/z): 443 [$M+H$]

1-(4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)エタノール・トリフルオロ酢酸塩

実施例460(工程1)で得られた、4-(6-(1-(アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ベンズアルデヒド70mgのテトラヒドロフラン1.3ml溶液に、-78度にてメチルリチウム(1.0M ジエチルエーテル溶液)0.4mlを加え、反応液を-78度にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え、室温で90分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90-0.96 (1H, m), 1.31 (4H, m), 1.25-1.90 (3H, m), 2.42 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.89-3.91 (1H, m), 5.50 (1H, m), 7.02-7.33 (4H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.80-8.87 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

25 実施例467

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(3-メチルー[1,2,4]-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

5-(4-ヨウドフェニル)-3-メチルー[1,2,4]-オキサジア

ゾールを用いて、実施例 122 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を茶褐色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–2.49 (10H, m), 3.42–3.88 (2H, m), 5.14–5.4 (1H, m), 6.70–8.69

5 (10H, m)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

実施例 468

10 (1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマーA

(工程 1)

3-(t -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オンの合成

15 3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン 9.0g のジメチルホルムアミド 180ml 溶液に、イミダゾール 9.0g、 t -ブチルジメチルシリルクロリド 15.9g を順次加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

(工程 2)

N-(4-(2-(t -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-4-ヒドロキシブタノイル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

25 N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 1.1g のテトラヒドロフラン 100ml 溶液に、 -78°C にて、 n -ブチルリチウム (2.66M ヘキサン溶液) 3.1ml を滴下し、反応液を同温にて 15 分間攪拌した。反応液に 3-(t -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン 1.21g を加え、反応液を同温にて 1 時

間撹拌した。同温にて反応液に飽和重曹水を加え、室温に昇温した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／1）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

5 (工程3)

N-（4-（2-（（*t*-ブチル（ジメチル）シリル）オキシ）-1，4-ジヒドロキシブチル）-3-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミドの合成

10 N-（4-（2-（（*t*-ブチル（ジメチル）シリル）オキシ）-4-ヒドロキシブタノイル）-3-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミド 860 mg のメタノール 20 ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 114 mg を加え、反応液を室温にて 30 分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メ
15 タノール＝100／1）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程4)

N-（4-（3-（（*t*-ブチル（ジメチル）シリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）-3-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミドの合成

20 N-（4-（2-（（*t*-ブチル（ジメチル）シリル）オキシ）-1，4-ジヒドロキシブチル）-3-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミド 165 mg のクロロホルム 8 ml 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン 155 mg、メタンスルホンクロリド 130 mg を順次加え、反応液を室温にて 30 分間撹拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のジメチルホルム
25 アミド 5 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 25 mg を加え、反応液を 40 度にて 2 時間撹拌した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール 10 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 50 mg、硫酸銅・五水和物 5 mg を順次加え、反応液を 40 度にて 2 時間撹拌した。反応液を冷却後、飽和重曹水を

加え、クロロホルムにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

5 (工程5)

1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-3-イルアセテートの

合成

- 10 N-(4-(3-(*t*-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド59mgのメタノール1ml溶液に、4規定塩酸-ジオキサン2mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のクロロホルム5ml溶液にトリエチルアミン100mg、無水酢酸90mg、N,N-4-ジメチルアミノピリジン5mgを順次加え、反応液を室温にて15分間攪拌した。溶媒
- 15 を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝200／1）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た

(工程6)

- 20 1-アセチル-2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマーA及びジアステレオマーBの合成

- 25 N-(4-(3-(*t*-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド57mgに発煙硝酸1mlを加え、反応液を室温にて40分間攪拌した。反応液を氷-飽和重曹水混合溶液中に注ぎ、クロロホルムにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F₂₅₄、Art5744(メルク社製)、クロロホルム／メタノール＝20／1)にて精製し、表題化合物のジアステレオマーA、及びジアステレオマーBをそれぞれ黄色油状物質として得た。

(工程 7)

1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマーA の製造

- 5 4-(メタンスルホニル)フェノール、及び(1-アセチル-2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマーA を用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–2.42 (8H, m), 3.04–3.10 (3H, m), 3.72–4.02 (2H, m), 5.06–5.38 (2H, m), 7.08–7.70 (5H, m), 7.83–7.97 (3H, m), 8.34–8.42 (1H, m), 8.61–8.68 (1H, m), 10.54–10.65 (1H, m)
- 15 ESI-MS (m/e): 535 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 469

1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-オール
20 ジアステレオマーA

- 実施例 468 で得られた (1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマーA 14mg のメタノール 2ml 溶液に、炭酸カリウム 5mg を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー ($\text{Kieselgel}^{\text{TM}} 60 \text{F}_{254}$, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。
- 25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82–2.47 (5H, m), 3.05 & 3.

0.8 (3H, s), 3.70–3.97 (2H, m), 4.29–4.45 (1H, m), 5.00–5.32 (1H, m), 7.00–7.67 (5H, m), 7.81–7.96 (2H, m), 8.00–8.42 (1H, m), 8.60–8.69 (1H, m), 10.62–10.85 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 470

6-(1-アセチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-2-イル)-5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール

10

実施例 469 で得られた、1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-オール ジアステレオマー A 2mg のクロロホルム 1ml 溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフロライド 2mg を加え、反応液を室温にて 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40–4.43 (10H, m), 7.03–7.80 (6H, m), 7.82–7.95 (3H, m), 8.32–8.46 (1H, m), 8.60–8.71 (1H, m), 10.38–10.60 (1H, m)

20

ESI-MS (m/e) : 475 [M+H]

25 実施例 471

1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イルアセテート ジアステレオマー B

実施例 468 (工程 6) で得られた、(1-アセチル-2-(2-フルオロ-

5-ニトロ-4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-3-イル) ジアステレオマーBを用いて、実施例468(工程7)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-2.30 (8H, m), 3.02-3.08 (3H, m), 3.64-3.99 (2H, m), 5.26-5.47 (1H, m), 5.58-5.72 (1H, m), 7.09-7.73 (5H, m), 7.82-7.94 (3H, m), 8.33-8.43 (1H, m), 8.60-8.70 (1H, m), 10.47-10.68 (1H, m)
- 10 ESI-MS (m/e): 535 [$\text{M}+\text{H}$]

実施例472

1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-オール
 15 ジアステレオマーB

- 実施例471で得られた(1-アセチル-2-(5-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イル)アセテート ジアステレオマーBを用いて、実施例469と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。
- 20

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-2.25 (5H, m), 3.03-3.10 (3H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 4.50-4.68 (1H, m), 5.27-5.45 (1H, m), 7.03-7.73 (5H, m), 7.81-7.96 (3H, m), 8.32-8.45 (1H, m),
 25 8.60-8.69 (1H, m), 10.51-10.82 (1H, m)
- ESI-MS (m/e): 493 [$\text{M}+\text{H}$]

実施例473

1-(4-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル))-2-ピリジン-

2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) ピペリ
ジン-2-オン

1- (4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-2-オンを用いて、実施例 3
38 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合
5 わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-2.62 (13H, m), 3.52-
3.87 (4H, m), 5.18-5.36 (1H, m), 6.71-7.6
4 (7H, m), 7.76-7.90 (1H, m), 8.26-8.41 (1
H, m), 8.56-8.68 (1H, m), 10.98-11.33 (1H,
10 m)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

実施例 474

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- ((6-フェニルピリジ
15 ン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾー
ル

6-フェニルピリジン-3-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同
様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
表題化合物を黄色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.50 (7H, m), 3.40-4.
00 (2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.90-8.00
(11H, m), 8.20-8.45 (1H, m), 8.50-8.70 (2
H, m), 10.60-10.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

25

実施例 475

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- ((6- (2-フルオロ
フェニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-
ベンズイミダゾール

6-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-オールを用いて、実施例338（工程5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.50 (7H, m), 3.45–4.00 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–8.05 (10H, m), 8.30–8.45 (1H, m), 8.50–8.70 (2H, m), 10.80–11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

10 実施例476

1-（2-（6-（3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル）-ピロリジン-1-イル）-エタノン

（3-フルオロ-4-メタンスルホニル）フェノールを用いて、実施例338（工程5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.38 (4H, m), 2.85–3.27 (5H, m), 3.60–3.95 (2H, m), 5.20–5.41 (1H, m), 6.83–7.00 (1H, m), 7.28–7.40 (4H, m), 7.81–7.98 (2H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

実施例477

1-（4-（{ [6-（1-アセチルピロリジン-2-イル）-2-ピリジン-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] オキシ} フェニル）ピロリジン-2-オン

1-（4-ヒドロキシフェニル）ピロリジン-2-オンを用いて、実施例338（工程5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.40 (6H, m), 2.62 (2H, m), 3.55–3.95 (4H+1/2H, m), 5.28 (1/2H, m), 6.90–7.10 (3H, m), 7.35 (1H+1/2H, m), 7.45–7.65 (2H+1/2H, m), 7.85 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.61 (1H, m), 10.4–10.8 (1H, br)
ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

実施例 478

10 1-(4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン

1-(4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オンを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
15 組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72–2.42 (7H, m), 3.48–3.86 (2H, m), 5.15–5.52 (1H, m), 6.19–6.32 (1H, m), 6.61–6.73 (1H, m), 6.80–7.66 (9H, m), 7.77–7.89 (1H, m), 8.32–8.41 (1H, m),
20 8.52–8.65 (1H, m), 11.07–11.48 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

実施例 479

25 5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)-2,2'-ビピリジン-1-トリフルオロ酢酸塩

2,2'-ビピリジン-5-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.80–2.80 (7H, m), 3.60–4.05 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 7.50–7.90 (4H, m), 8.00–8.15 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.45–8.60 (1H, m),
 5 8.60–9.00 (5H, m)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例 480

10 N-(2-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-メタンスルホンアミド

実施例 162 (工程 7) で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及び N-tert-ブトキシカルボニルグリシンを用いて、実施例 17
 15 1 及び実施例 178 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.93–2.14 (3H, m), 2.06–2.27 (1H, m), 2.86 and 2.95 (total 3H, each s), 3.13 (3H, s), 3.43–4.08 (4H, m), 5.20–5.38 (1H, m), 7.20–7.60 (5H, m), 7.93–8.02 (3H, m), 8.23–8.30 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 570 [M+H]

25 実施例 481

(2-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-カルバミン酸 エチルエステル

実施例 162 (工程 7) で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ

シ) -2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及びN-tert-ブトキシカルボニル-グリシンを用いて、実施例171及び実施例181と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.18 and 1.23 (total 3H, each t, $J = \text{each } 7.1\text{ Hz}$), 1.93–2.14 (3H, m), 2.22–2.44 (1H, m), 3.12 and 3.13 (total 3H, each s), 3.30–4.13 (6H, m), 5.24–5.33 (1H, m), 7.20–7.60 (5H, m), 7.93–8.01 (3H, m), 8.28 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.73 (1H, br s)

ESI-MS (m/e): 564 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例482

15 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-ブロモフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA
(工程1)

N-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド エナンチオマーA及びエナンチオマーBの合成

実施例338 (工程4) で得られたN-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド100mgを光学分割用カラム(CHIRALCEL OD $^{\text{TM}}$ 2cm ϕ ×25cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 60/40/0.1、流速:10ml/min)にて光学分割し、
25 エナンチオマーA (保持時間:17.8min) 及びエナンチオマーB (保持時間:21.0min) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

(工程2)

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-ブロモフェノキシ)-

2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーAの製造

実施例482(工程1)で得られたN-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド エナンチオマーA、及び4-ブルモフェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-2.41 (7H, m), 3.42-3.90 (2H, m), 5.16-5.51 (1H, m), 6.78-7.66 (7H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 8.32-8.44 (1H, m), 8.54-8.67 (1H, m), 11.14-11.65 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

実施例483

15 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-ブロモフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーB

実施例482(工程1)で得られたN-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド エナンチオマーB、及び4-ブルモフェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

実施例484

25 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-(5-メチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-(5-メチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例483と同様の方法、これに準じた方法又は

これらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51–2.43 (7H, m), 2.59–2.74 (3H, m), 3.50–3.93 (2H, m), 5.17–5.46 (1H, m), 7.00–7.72 (4H, m), 7.82–8.13 (2H, m), 8.34–8.44 (1H, m), 8.57–8.69 (2H, m), 10.75–11.14 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 482 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 485

10 5-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-6-(4-(メチルスホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

15 N-(3-フルオロ-4-(2-(2-ヒドロキシエチル)アクリロイル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

N-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド
1.0 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム 136 mg を加え、反応液を同温にて 15 分間攪拌した。反応液を -78 度に冷却した後、n-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液) 1.53 ml
20 を滴下し、反応液を同温にて 30 分間攪拌した。同温にて反応液に 3-メチレンジヒドロフラン-2 (3H)-オン 0.36 ml を加え、反応液を同温にて 2 時間攪拌した後、0 度に昇温し、30 分間攪拌した。同温にて反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル
25 クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

(工程 2)

N-(4-(1,4-ジヒドロキシ-2-メチルブチル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

N-(3-フルオロ-4-(2-(2-ヒドロキシエチル)アクリロイル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 320 mg のメタノール 8 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 150 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／1）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

（工程 3）

10 N-(4-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

N-(4-(1,4-ジヒドロキシ-2-メチルブチル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 100 mg のクロロホルム 5 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.18 ml、メタンスルホニルクロリド 0.07 ml を順次加え、反応液を室温にて 30 分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のジメチルホルムアミド 4 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 23 mg を加え、反応液を 40 度にて 2 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール 5 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 50 mg、硫酸銅・五水和物 5 mg を順次加え、反応液を 40 度にて 15 分間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のクロロホルム 4 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.08 ml、無水酢酸 0.07 ml、N,N-4-ジメチルアミノピリジン 5 mg を順次加え、反応液を室温にて 30 分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／1）により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

（工程 4）

N-(4-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-5-フル
オロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

5 N-(4-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-3-フル
オロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 70 mg に発煙硝酸 1 ml を加
え、反応液を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷-飽和重曹水混合溶液に注
ぎ、クロロホルムにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減
圧留去し、得られた残渣を、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー
(KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1) により精製し、表題化合物を黄色固体として得
10 た。

(工程 5)

5-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-6-(4-(メ
タンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾールの製造

15 N-(4-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-2-イル)-5-フル
オロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド、及び 4-(メ
タンスルホニル)フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これ
に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白
色固体として得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.81-2.73 (9H, m), 3.03-3.
11 (3H, m), 3.36-3.99 (2H, m), 4.65-5.43
(1H, m), 7.00-7.75 (5H,), 7.81-7.79 (3H,
m), 8.32-8.45 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m),
10.51-10.82 (1H, br)

25 ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

実施例 486

6 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン

6 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オンを用いて、
5 実施例 3 3 8 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 0 0 - 3. 0 0 (1 3 H, m) , 3. 4 0 - 3. 9 5 (2 H, m) , 5. 0 0 - 5. 5 0 (1 H, m) , 6. 6 0 - 7. 8 0 (5 H, m) , 7. 8 0 - 8. 2 0 (2 H, m) , 8. 3 0 - 8. 5 0 (1
10 H, m) , 8. 5 0 - 8. 8 0 (1 H, m) , 1 0. 8 0 - 1 1. 2 0 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 4 6 7 [$\text{M} + \text{H}$]

実施例 4 8 7

15 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノールを用いて、実施例 3 3 8 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 0 0 - 2. 5 0 (7 H, m) , 3. 5 0 - 4. 5 0 (2 H, m) , 5. 2 0 - 6. 0 0 (1 H, m) , 6. 8 0 - 8. 8 0 (1 3 H, m)

ESI-MS (m/e) : 4 6 5 [$\text{M} + \text{H}$]

25

実施例 4 8 8

6 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 1 - メチル - [1 , 2 , 3 , 4] - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール

実施例 486 で得られた 6-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン 7mg のテトラヒドロフラン 0.5ml 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウム (5.0M テトラヒドロフラン溶液) 0.050ml を加え、反応液を 0 度にて 30 分間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–2.80 (16H, m), 3.50–4.00 (2H, m), 5.10–5.50 (1H, m), 6.60–7.90 (7H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–7.0 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 465 [$M+H$]

実施例 489

6-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)-[1,2,3,4]-
テトラヒドロナフタレン-1-オール

実施例 486 で得られた 6-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン 7mg のテトラヒドロフラン 0.5ml 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 5mg を加え、反応液を室温にて 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.00–2.50 (14H, m), 4.00–6.00 (3H, m), 6.80–8.50 (9H, m)

ESI-MS (m/e): 469 [M+H]

5 実施例 490

5-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-6-(4-(メタンシルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール ジアステレオマーA

(工程 1)

10 エチル (2Z)-4-((t-ブチル (ジメチル) シリル)オキシ)-2-フルオロプロト-2-エノエートの合成

(ジエトキシホスホリル) (フルオロ) 酢酸エチル 2.0 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を -78°C に冷却した後、n-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液) 3.4 ml を滴下し、反応液を同温にて 15 分間攪拌した。

15 反応液に ((t-ブチル (ジメチル) シリル)オキシ)アセトアルデヒド 2.1 ml を加え、反応液を同温にて 2 時間攪拌した。同温にて反応溶液に飽和重曹水を加え、室温に昇温した後、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 50/1) により精製し、表題化合物を 20 無色油状物質として得た。

(工程 2)

N-(4-((2Z)-4-((t-ブチル (ジメチル) シリル)オキシ)-2-フルオロプロト-2-エノイル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

25 N-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 1.0 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム 136 mg を加え、反応液を同温にて 20 分間攪拌した。反応液を -78°C に冷却した後、n-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液) 1.53 ml を滴下し、反応液を同温にて 20 分間攪拌した。同温にて反応液にエチル

(2 Z) - 4 - ((t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) - 2 - フルオロブト -
2 - エノエート 1. 0 7 g を加え、反応液を同温にて 4 時間攪拌した。同温に
て反応液に飽和重曹水を加え、室温に昇温した後、酢酸エチルにて抽出し、有
機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留
5 去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/
酢酸エチル = 3 / 1) により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

(工程 3)

N - (4 - (4 - ((t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) - 2 - フルオロ -
1 - ヒドロキシブチル) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - カルボキサア
10 ミド

N - (4 - ((2 Z) - 4 - ((t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) - 2 -
フルオロブト - 2 - エノイル) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - カルボ
キサアミド 3 0 0 m g のメタノール 2 0 m l 溶液に、1 0 % パラジウム - 炭素
触媒 1 0 0 m g を加え、水素雰囲気下、反応液を室温にて 4 時間攪拌した。触
15 媒を濾過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール 4 m l 溶液に、水
素化ホウ素ナトリウム 5 0 m g を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反
応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
(展開溶媒: クロロホルム / メタノール = 1 0 0 / 1) により精製し、表題化
20 合物を無色油状物質として得た。

(工程 4)

N - (4 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 3 - フル
オロフェニル) ピリジン - 2 - カルボキサアミド ジアステレオマー A、及びジ
アステレオマー B の合成

25 N - (4 - (4 - ((t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) - 2 - フルオ
ロ - 1 - ヒドロキシブチル) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - カルボキ
サアミド 1 0 0 m g のクロロホルム 5 m l 溶液に、トリエチルアミン 4 6 m g、
メタンスルホンクロリド 3 9 m g を順次加え、反応液を室温にて 3 0 分間攪
拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナト

- リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のジメチルホルムアミド 4 m l 溶液に、アジ化ナトリウム 2 2 m g を加え、反応液を 4 0 度にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のテトラヒドロフラン 4 m l 溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド (1. 0 M テトラヒドロフラン溶液) 0. 3 m l 加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のクロロホルム 5 m l 溶液に、トリエチルアミン 4 6 m g、メタンスルホニルクロリド 3 9 m g を順次加え、反応液を室温にて 3 0 分間攪拌した。反応液に、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール 4 m l 溶液に硫酸銅・五水和物 1 0 m g、水素化ホウ素ナトリウム 5 0 m g を順次加え、反応液を 4 0 度にて 1 時間攪拌した。反応液を冷却した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のクロロホルム 4 m l 溶液に、トリエチルアミン 4 6 m g、無水酢酸 3 5 m g、N, N-4-ジメチルアミノピリジン 5 m g を順次加え、反応液を室温にて 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)により精製し、表題化合物のジアステレオマーA、及びジアステレオマーB をそれぞれ無色油状物質として得た。

(工程 5)

5- (1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-6- (4- (メタンスルホニル) フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール ジアステレオマーA の製造

- 25 N- (4- (1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド ジアステレオマーA 1 8 m g に、発煙硝酸 0. 5 m l を加え、反応液を室温にて 1 0 分間攪拌した。反応液を氷-飽和重曹水混合溶液中に注ぎ、クロロホルムにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた組成生

物、及び4-(メタンスルホニル)フェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–2.40 (5H, m), 3.06 and 3.09 (3H, s), 3.79–4.08 (2H, m), 4.96–5.62 (2H, m), 7.05–7.70 (5H, m), 7.83–7.99 (3H, m), 8.34–8.43 (1H, m), 8.61–8.69 (1H, m), 10.58–10.84 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

10

実施例491

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-5-(4-(2-チエニル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

15 4-(2-チエニル)フェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–2.45 (7H, m), 3.40–4.00 (2H, m), 5.10–5.60 (1H, m), 6.80–8.00 (1.1H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.80 (1
20 H, m)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

実施例492

25 2-(4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体と

して得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–2.40 (7H, m), 3.40–4.05 (2H, m), 5.05–5.60 (1H, m), 6.80–8.20 (12H, m), 8.30–8.70 (2H, m)

5 ESI-MS (m/e): 544 [M+H]

実施例 493

5 – (1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル) – 6 – (4 – (メ
タンスルホニル) フェノキシ) – 2 – ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダ

10 ゾール ジアステレオマーB

実施例 490 (工程 4) で得られた N – (4 – (1-アセチル-3-フルオ
 ロピロリジン-2-イル) – 3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシ
 アミド ジアステレオマーB を用いて、実施例 490 (工程 5) と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 15 を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.45 (5H, m), 3.05 a
 nd 3.08 (3H, s), 3.61–4.31 (2H, m), 5.08–
 5.54 (2H, m), 7.03–7.80 (5H, m), 7.81–7.9
 7 (3H, m), 8.33–8.43 (1H, m), 8.60–8.68 (1
 20 H, m), 10.52–10.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

実施例 494

6 – (1-アセチルピロリジン-2-イル) – 5 – (4 – (5-メチル-1 H
– テトラゾール-1-イル) フェノキシ) – 2 – ピリジン-2-イル-1 H-
 25 ベンズイミダゾール

4 – (5-メチル-1 H-テトラゾール-1-イル) フェノールを用いて、
 実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
 を組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.91 and 2.15 (total 3H, each s), 1.97–2.20 (3H, m), 2.22–2.58 (1H, m), 2.63 and 2.64 (total 3H, each s), 3.62–4.00 (2H, m), 5.34–5.42 (1H, m), 7.2
 5 2–7.68 (7H, m), 7.94–8.05 (1H, m), 8.30 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.76 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 495

10 エチル 5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジ
 ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) ピリジン-
 2-カルボキシレート

エチル 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシレートを用いて、実施例
 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 15 合わせるにより、表題化合物を黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.30–1.50 (3H, m), 1.50–2.
 50 (7H, m), 3.50–3.90 (2H, m), 4.35–4.60
 (2H, m), 5.10–5.45 (1H, m), 6.90–7.70 (4H,
 m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.00–8.20 (1H, m),
 20 8.30–8.80 (3H, m), 10.60–11.20 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 472 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 496

25 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-ピラジン-2-イル
 フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-ピラジン-2-イルフェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同
 様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–2.40 (7H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–8.05 (8H, m), 8.30–8.80 (4H, m), 8.90–9.10 (1H, m), 10.40–10.80 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

実施例 497

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 1H-インドール-5-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–2.40 (7H, m), 3.60–4.00 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.40–6.60 (1H, m), 6.80–8.00 (7H, m), 8.20–8.50 (2H, m), 8.50–8.80 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

実施例 498

20 (2-(2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)メチルアミン

(工程 1)

(3-フルオロ-4-ピロリジン-2-イルフェニル)アミン二塩酸塩の合成

25 実施例 338 (工程 2) で得られた、2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 19 g の酢酸エチル 50 ml とメタノール 50 ml 混合溶液に、氷冷下 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 100 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

(工程 2)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-フルオロ-4-(1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-2-イル)フェニル)アセタミドの合成

5 (3-フルオロ-4-ピロリジン-2-イルフェニル)アミン二塩酸塩 20 g のクロロホルム 200 ml 懸濁液に、氷冷下ピリジン 39 ml 及びトリフルオロ酢酸無水物 24 ml を順次加え、反応液を室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を褐色油状物質として得た。

10 (工程 3)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-フルオロ-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-2-イル)フェニル)アセタミドの合成

15 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-フルオロ-4-(1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-2-イル)フェニル)アセタミド 28 g に、氷冷下発煙硝酸 100 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え希釈後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により精製
20 し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程 4)

t-ブチル 2-(4-アミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

25 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-フルオロ-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロアセチル)ピロリジン-2-イル)フェニル)アセタミド 29 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に、氷冷下 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 150 ml を加え、反応液を室温にて 5 時間攪拌した。さらに反応液に二炭酸ジ t-ブチル 23 ml を加え、反応液を 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

（工程5）

- 5 t-ブチル 2-（4-アミノ-2-（（2'-フルオロビフェニル-4-イル）オキシ）-5-ニトロフェニル）ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

t-ブチル 2-（4-アミノ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート 288 mg のN, N-ジメチルホルムアミド 3
 10 ml 溶液に、2'-フルオロビフェニル-4-オール 200 mg 及び炭酸カリウム 184 mg を加え、反応液を80度にて一終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、表題化合物
 15 を黄色固体として得た。

（工程6）

t-ブチル 2-（4, 5-ジアミノ-2-（（2'-フルオロビフェニル-4-イル）オキシ）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

t-ブチル 2-（4-アミノ-2-（（2'-フルオロビフェニル-4-イル）オキシ）-5-ニトロフェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート 4
 20 10 mg のメタノール 5 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 1 ml を加え、反応液を水素雰囲気下、室温にて一日攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し、表題化合物を褐色油状物質として得た。
 25

（工程7）

5-（（2'-フルオロビフェニル-4-イル）オキシ）-2-ピロリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

t-ブチル 2-（4, 5-ジアミノ-2-（（2'-フルオロビフェニル

ル-4-イル) オキシ) フェニル) ピロリジン-1-カルボキシレート 255 mg のメタノール 5 ml 溶液に、N-(1E)-ピリジン-2-イルメチレン) アニリン (1M メタノール溶液) 1.6 ml を加え、反応液を 90 度にて 1 日攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗
 5 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 332 mg に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 5 ml を加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水にて希釈後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開
 10 溶媒: クロロホルム/メタノール/アンモニア水溶液 = 20/1/0.1) にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程 8)

(2-(2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル) メチルアミンの製造
 15 5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 37 mg のピリジン 1 ml 溶液に、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン 19 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ
 20 ド-1-塩酸塩 24 mg を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。反応液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 2 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて塩基性とした後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ク
 25 ロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.60 (6H, m), 2.80-3.05 (1H, m), 3.10-4.00 (4H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.95-7.70 (11H, m), 7.75-7.95 (1

H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

5 実施例 499

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(5-メチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-(5-メチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.40–2.40 (7H, m), 2.50–2.80 (3H, m), 3.50–3.95 (2H, m), 5.05–5.50 (1H, m), 6.80–7.80 (4H, m), 7.80–8.00 (1H, m), 8.05–8.30 (1H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.80 (2H, m), 10.50–11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

20 実施例 500

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-([1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-([1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.40–2.40 (7H, m), 3.50–3.95 (2H, m), 5.05–5.50 (1H, m), 6.80–7.80

(4H, m), 7.80–8.00 (1H, m), 8.05–8.80 (5H, m), 10.50–11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

5 実施例501

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-5-(4-ピリミジン-2-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ピリミジン-2-イルフェノールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、

10 表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1.90 and 2.13 (total 3H, each s), 1.94–2.53 (4H, m), 3.62–3.80 (1H, m), 3.80–4.00 (1H, m), 5.38–5.46 (1H, m), 7.16–7.56 (6H, m), 7.95–8.04 (1H, m), 8.24–8.33 (1H, m), 8.46 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.70–8.79 (1H, m), 8.83–8.85 (2H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例502

20 1-((5-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) メチル) ピロリジン-2, 5-ジオン

1-((5-ヒドロキシピリジン-2-イル) メチル) ピロリジン-2, 5-ジオンを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.80–2.46 (7H, m), 2.74–2.86 (4H, m), 3.53–3.90 (2H, m), 4.76–4.87 (2H, m), 5.18–5.48 (1H, m), 6.76–7.67 (5H,

m), 7.80–7.91 (1H, m), 8.28–8.44 (2H, m),
 8.57–8.67 (1H, m), 11.07–11.41 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

5 実施例503

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-5-
(6-(5-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール
-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-1H-ベンズイミダゾール

- 10 6-(5-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-
 3-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同様の
 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
 化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1.89–2.54 (7H, m), 3.84–4.
 15 01 (2H, m), 5.32–5.42 (1H, m), 7.20–7.80 (
 4H, m), 7.98–8.03 (1H, m), 8.24–8.37 (2H,
 m), 8.60–8.65 (1H, m), 8.73–8.80 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 536 [M+H]

20 実施例504

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-クロロピリジン-
3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

- 25 6-クロロピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同様の
 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表
 題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.60 (7H, m), 3.50–3.
 95 (2H, m), 5.10–5.60 (1H, m), 6.80–7.70
 (5H, m), 7.80–8.50 (3H, m), 8.50–8.70 (1H,
 m), 10.60–11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 434 [M+H]

実施例505

5 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-ブロモピリジン-3-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-ブロモピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.60 (7H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.10-5.60 (1H, m), 6.80-7.70 (5H, m), 7.70-8.00 (1H, m), 8.05-8.50 (2H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.60-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478, 480 [M+H]

15

実施例506

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

20 6-メトキシピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.60 (7H, m), 3.50-4.10 (5H, m), 5.10-5.70 (1H, m), 6.60-7.70 (5H, m), 7.70-7.95 (1H, m), 7.95-8.10 (1H, m), 8.25-8.45 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.60-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

25

実施例 507

5 - ((2'-フルオロビフェニル-4-イル) オキシ) - 6 - (1 - (メタ
ンスルホニル) ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベン
ズイミダゾール

- 5 実施例 498 (工程 7) で得られた 5 - ((2'-フルオロビフェニル-
4-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-
1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 178 と同様の方法、これに準じ
た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状
物質として得た。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.20 (3H, m), 2.20-2.
50 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.40-3.80
(2H, m), 5.10-5.40 (1H, m), 6.90-8.10 (12
H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.50-8.70 (1H,
m), 10.50-10.80 (1H, m)
- 15 ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 508

メチル 2 - (5 - ((2'-フルオロビフェニル-4-イル) オキシ) -
2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジ
ン-1-カルボキシレート

- 20 実施例 498 (工程 7) で得られた 5 - ((2'-フルオロビフェニル-
4-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-
1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 181 と同様の方法、これに準じ
た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状
物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.20 (3H, m), 2.20-2.
50 (1H, m), 3.40-3.80 (5H, m), 5.10-5.40
(1H, m), 6.90-8.10 (12H, m), 8.30-8.50 (1

H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.50–10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

5 実施例 509

2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-1-カルボキサミド

10 実施例 498 (工程 7) で得られた 5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 336 (工程 1) 及び (工程 2) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.20 (3H, m), 2.20–2.50 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.40–3.80 (2H, m), 5.10–5.40 (1H, m), 6.90–8.10 (12H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.50–10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

20

実施例 510

1-(5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-2-オン

25 1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-2-オンを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80–2.57 (11H, m), 3.33–3.89 (4H, m), 4.48–4.64 (2H, m), 5.20–5.5

1 (1H, m), 6.77-7.67 (5H, m), 7.77-7.90 (1H, m), 8.27-8.42 (2H, m), 8.56-8.66 (1H, m), 11.16-11.53 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 497 [M+H]

5

実施例 511

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(3-メチル-1H-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 4-(3-メチル-1H-[1, 2, 4]-トリアゾール-5-イル)フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.76-2.82 (10H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 5.13-5.59 (1H, m), 6.64-8.04 (8H, m), 8.23-8.64 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 480 [M+H]

実施例 512

20 6-(1-(ジフルオロアセチル)ピロリジン-2-イル)-5-(2-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25 ジフルオロ酢酸を用いて、実施例 498 (工程 8) 同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.50 (4H, m), 3.60-4.20 (2H, m), 5.20-6.20 (2H, m), 6.90-8.10 (12H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.50-10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 513

5 2-(2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-
ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-
1-イル)-2-オキソエチル アセテート

アセトキシ酢酸を用いて、実施例 498 (工程 8) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.40 (7H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 4.05-4.80 (2H, m), 5.10-5.60 (1H, m), 6.90-8.10 (12H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.50-10.80 (1H, m)

15 ESI-MS (m/e) : 551 [M+H]

実施例 514

20 (5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-
イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)
メタノール

実施例 495 で得られたエチル 5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボキシレート 90mg のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 20mg を加え、反応液
25 を 0 度にて 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (Kieselgel TM 60 F254, Art 5744 (メルク社

製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.60 (7H, m), 3.50–4.00 (2H, m), 4.70–4.85 (2H, m), 5.10–5.60 (1H, m), 6.80–7.70 (5H, m), 7.70–7.95 (1H, m), 8.30–8.50 (2H, m), 8.50–8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

実施例 515

10 2-(2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエタノール

実施例 513 で得られた 2-(2-(5-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル アセテート 11mg
15 のメタノール 0.5ml 溶液に、炭酸カリウム 10mg を加え、反応液を室温にて 1 日攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–2.50 (4H, m), 3.40–4.20 (4H, m), 5.05–5.70 (1H, m), 6.90–8.10 (12H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.50–10.80 (1H, m)
25 ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

実施例 516

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(フルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 5 1 4 で得られた (5-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)メタノール 17 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、氷冷下ピス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフロライド 0.050 ml を加え、反応液を 0 度にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM 60 F 254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を微黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.60 (7H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.05-5.60 (3H, m), 6.80-7.70 (5H, m), 7.70-7.95 (1H, m), 8.30-8.50 (2H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.60-11.00 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 5 1 7

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-(3-メチル[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例 3 3 8 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-2.57 (10H, m), 3.48-

3. 93 (5H, m), 5. 17-5. 52 (1H, m), 6. 82-7. 67 (7H, m), 7. 80-7. 91 (1H, m), 8. 34-8. 44 (1H, m), 8. 57-8. 67 (1H, m), 11. 32-11. 68 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例 518

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 83-2. 40 (7H, m), 3. 58-3. 90 (2H, m), 4. 15 and 4. 19 (total 3H, each s), 5. 16-5. 48 (1H, m), 6. 93-7. 78 (7H, m), 7. 80-7. 91 (1H, m), 8. 34-8. 42 (1H, m), 8. 56-8. 65 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

20

実施例 519

5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

5-ヒドロキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1. 60-2. 50 (7H, m), 2. 90-3. 10 (3H, m), 3. 50-4. 00 (2H, m), 5. 05-5. 50

(1H, m), 6.80–7.70 (3H, m), 7.70–8.00 (2H, m), 8.10–8.50 (3H, m), 8.50–8.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 457 [M+H]

5 実施例520

3-(5-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オンを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.50 (7H, m), 3.50–4.00 (2H, m), 4.10–4.35 (2H, m), 4.40–4.60 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–7.70 (4H, m), 7.70–8.00 (1H, m), 8.10–8.50 (3H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.70–11.10 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 485 [M+H]

20 実施例521

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-メチルピリジン-3-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-メチルピリジン-3-チオールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.20–2.50 (10H, m), 3.50–4.00 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–8.00 (6H, m), 8.20–8.70 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 522

5 5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ニコチン酸 メチルエステル

5-ヒドロキシニコチン酸メチルエステルを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.89 and 2.14 (total 3H, each s), 1.96-2.20 (3H, m), 2.32-2.54 (1H, m), 3.63-3.90 (2H, m), 3.93 (3H, s), 5.37-5.41 (1H, m), 7.20-7.57 (3H, m), 7.92-8.03 (2H, m), 8.30 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.65-8.67 (1H, m), 8.74-8.78 (1H, m), 8.89-8.92 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 458 [M+H]

実施例 523

20 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-メチルチオピリジン-3-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.70 (10H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.80-8.10 (6H, m), 8.20-8.50 (2H, m), 8.50-8.70 (1H, m), 10.70-11.10 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]

実施例 524

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- (4- (1, 3-ジメチ
ル-1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピ
リジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4- (1, 3-ジメチル-1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-5-イ
ル) フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じ
た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質
として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-2.25 (10H, m), 3.50-3.90 (5H, m), 5.19-5.30 (1H, m), 6.87-7.66 (5H, m), 7.77-7.91 (1H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 8.33-8.43 (1H, m), 8.56-8.67 (1H, m), 10.82-11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 525

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- (4- (1, 5-ジメチ
ル-1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-3-イル) フェノキシ) -2-ピ
リジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4- (1, 5-ジメチル-1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-3-イ
ル) フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じ
た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質
として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-2.53 (10H, m), 3.50-3.90 (5H, m), 5.19-5.30 (1H, m), 6.87-7.66 (5H, m), 7.77-7.91 (1H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 8.33-8.43 (1H, m), 8.56-8.67 (1H,

m), 10.82-11.08 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 526

5 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 338 (工程 2) で得られた 2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル、ピラジン-2-
10 カルボン酸、2'-フルオロビフェニル-4-オールを用いて、実施例 338 (工程 3) から (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.50 (7H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.10-5.60 (1H, m), 6.80-7.80
15 (10H, m), 8.50-8.90 (2H, m), 9.40-10.00 (1H, m), 10.50-11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 527

20 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

5-クロロ-3-ピリジノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.89 and 2.15 (total 3H, each s), 1.94-2.20 (3H, m), 2.29-2.49 (1H, m), 3.62-3.97 (2H, m), 5.32-5.40 (1H, m), 7.17-7.63 (4H, m), 7.94-8.04 (1H, m), 8.26-8.41 (3H, m), 8.73-8.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 434 [M+H]

実施例 528

1- (5- ((6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-
5 2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) ピリジン-2-イ
ル) ピロリジン-2-オン

1- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピロリジン-2-オンを用いて、
実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
を組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-2.43 (9H, m), 2.58-2.
71 (2H, m), 3.53-3.89 (2H, m), 3.98-4.17
(2H, m), 5.21-5.57 (1H, m), 6.77-7.57 (4H,
m), 7.74-8.66 (5H, m)

ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]

15

実施例 529

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- ((6-メチルピリジン-
3-イル) オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

20 6-メチルピリジン-3-オールを用いて、実施例 526 と同様の方法、こ
れに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を
白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.60 (10H, m), 3.50-
3.95 (2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.65-7.8
0 (4H, m), 8.20-8.40 (1H, m), 8.50-8.70 (2
25 H, m), 9.50-9.70 (1H, m), 10.60-11.40 (1H,
m)

ESI-MS (m/e) : 415 [M+H]

実施例 530

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

6 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 - 2.43 (7H, m), 3.57 - 3.92 (2H, m), 5.19 - 5.46 (1H, m), 6.98 - 8.43 (7H, m), 8.55 - 8.87 (3H, m), 10.53 - 10.74 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

実施例 531

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

4 - (1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.89 - 2.20 (6H, m), 2.28 - 2.50 (1H, m), 3.62 - 4.00 (2H, m), 5.39 - 5.50 (1H, m), 7.12 - 7.53 (5H, m), 7.80 - 7.89 (2H, m), 7.93 - 8.04 (1H, m), 8.24 - 8.33 (3H, m), 8.70 - 8.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 466 [M+H]

実施例 532

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

6-クロロピリジン-3-オールを用いて、実施例526と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.60 (7H, m), 3.50–3.95 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.65–8.30 (5H, m), 8.40–8.70 (2H, m), 9.50–9.70 (1H, m), 10.60–11.60 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 435 [M+H]

10 実施例533

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノールを用いて、実施例526と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.90–2.19 (6H, m), 2.27–2.51 (1H, m), 3.61–4.00 (2H, m), 4.43 and 4.44 (total 3H, each s), 5.38–5.46 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24–7.60 (2H, m), 8.11–8.19 (2H, m), 8.67–8.70 (1H, m), 8.77 (1H, br s), 9.46 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)
ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

25 実施例534

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-ブロモピリジン-3-オールを用いて、実施例526と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を

白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.50 (7H, m), 3.60–3.95 (2H, m), 5.20–5.50 (1H, m), 6.80–8.40 (5H, m), 8.50–8.80 (2H, m), 9.50–9.70 (1H, m), 10.40–11.10 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 479, 481 [$M+H$]

実施例 535

5 – (1 – アセチル – 3 – フルオロピロリジン – 2 – イル) – 6 – (4 – (メ
10 タンスルホニル) フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1 H – ベンズイミダ
ゾール エナンチオマー A、及びエナンチオマー B

実施例 493 で得られた、5 – (1 – アセチル – 3 – フルオロピロリジン –
2 – イル) – 6 – (4 – (メタンスルホニル) フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2
– イル – 1 H – ベンズイミダゾール ジアステレオマー B 10 mg を 光学分割
15 用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル化学
工業社製)、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 40/60/
0.1、流速: 10 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時
間: 10.5 min)、及びエナンチオマー B (保持時間: 19.0 min) を
それぞれ白色固体として得た。

20 エナンチオマー A

ESI-MS (m/e): 495 [$M+H$]

エナンチオマー B

ESI-MS (m/e): 495 [$M+H$]

25 実施例 536

6 – (1 – アセチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – ((6 – (1 – メチル – 1
H – テトラゾール – 5 – イル) ピリジン – 3 – イル) オキシ) – 2 – ピリジン
– 2 – イル – 1 H – ベンズイミダゾール

6 – (1 – メチル – 1 H – テトラゾール – 5 – イル) ピリジン – 3 – オール

を用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.88 and 2.02 (total 3H, each s), 1.93–2.20 (3H, m), 2.28–2.50 (1H, m), 3.60–4.00 (2H, m), 4.47 and 4.48 (total 3H, each s), 5.32–5.42 (1H, m), 7.22–7.70 (4H, m), 7.95–8.02 (1H, m), 8.25–8.32 (2H, m), 8.61–8.64 (1H, m), 8.73 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 482 [$\text{M}+\text{H}$]

10

実施例 537

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

15

6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例 526 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.91 and 2.16 (total 3H, each s), 2.00–2.20 (3H, m), 2.38–2.55 (1H, m), 3.63–4.01 (2H, m), 4.50 and 4.51 (total 3H, each s), 5.35–5.44 (1H, m), 7.33–7.60 (2H, m), 7.66–7.73 (1H, m), 8.27–8.34 (1H, m), 8.65–8.67 (1H, m), 8.71–8.73 (1H, m), 8.78–8.80 (1H, m), 9.48–9.50 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 483 [$\text{M}+\text{H}$]

20

25

実施例 538

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン

6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-オール

6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.91-2.20 (6H, m), 2.33-2.52 (1H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 4.48-4.90 (3H, m), 5.37-5.44 (1H, m), 7.22-7.68 (4H, m), 7.97-8.04 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.25-8.31 (1H, m), 8.55-8.59 (1H, m), 8.74 (1H, brs)
- 10 ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

実施例539

- 15 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェノールを用いて、実施例526と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.91 and 2.16 (total 3H, eachs), 1.96-2.20 (3H, m), 2.33-2.54 (1H, m), 2.63 and 2.64 (total 3H, eachs), 3.64-4.00 (2H, m), 5.38-5.43 (1H, m), 7.32-7.57 (4H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 8.70-8.73 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m), 9.47-9.49 (1H, m)
- 25 ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

実施例540

- 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(6-(1H-ピラゾ-

ル-1-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1
H-ベンズイミダゾール

6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-オールを用いて、実施
例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組
5 み合わせることににより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-2.48 (7H, m), 3.50-3.
92 (2H, m), 5.14-5.57 (1H, m), 6.41-6.50
(1H, m), 6.80-8.03 (7H, m), 8.17-8.67 (4H,
m), 11.00-11.11.27 (1H, m)

10 ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

実施例 541

6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-5-
((6- (1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-
15 イル) オキシ) -1H-ベンズイミダゾール

6- (1H- [1, 2, 4] -トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-
オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又
はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得
た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-2.45 (7H, m), 3.52-3.
90 (2H, m), 5.20-5.55 (1H, m), 6.79-8.68
(10H, m), 9.02-9.13 (1H, m), 11.17-11.52
(1H, m)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

25

実施例 542

5- (4- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-
-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾ-
ール エナンチオマーA及びエナンチオマーB

4- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノールを用いて、
 実施例162 (工程2) ~ (工程7) と同様な方法で得られた5- (4- (2-
 -メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-
 -イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール59.0mg
 5 を、光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2cmφ×25cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: エタノール/2-プロパノール/ジエチル
 アミン 25/75/0.1、流速: 12~18ml/min) にて光学分割
 し、エナンチオマーA及びエナンチオマーBをそれぞれ淡黄色固体として得た。
 (保持時間: エナンチオマーA 13.5min, エナンチオマーB 30.
 10 8min, CHIRALPAK AD 4.6mmφ×250mmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: エタノール/2-プロパノール/ジエチルアミン
 25/75/0.1、流速: 1ml/min)

実施例543

15 6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5- (4- (2-メチル-2H-
 -テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール エナンチオマーA

実施例542で得られた5- (4- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-
 -イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル
 20 -1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA 24.7mgのクロロホルム
 1ml溶液に、無水酢酸0.006mlを加え、反応液を室温で10分間攪拌
 した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー
 (Kieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、ク
 ロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1
 25 つを白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.90-2.20 (6H, m), 2.24-2.
 49 (1H, m), 3.66-4.00 (2H, m), 5.37-5.46 (
 1H, m), 7.12-7.60 (5H, m), 7.94-8.04 (1H,
 m), 8.04-8.20 (2H, m), 8.29 (1H, t, J=8.2H

z), 8.68-8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例 544

- 5 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーB

実施例 542 で得られた 5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーB 30.9 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.007 ml を加えた後、反応液を室温で 10 分間
10 攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物のキラル体の
15 1つを白色固体として得た。

ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例 545

- 20 5-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-6-(4-(メタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA、B、C及びD

5-メチルジヒドロフラン-2(3H)-オンを用いて、実施例 485 と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物の 4 成分混合物を得た。得られた 4 成分混合物 15 mg を光学分割
25 用カラム (CHIRAL-CEL OD-H 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン=80/20/0.1) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間:13.67 min)、エナンチオマーB (保持時間:15.24 min)、エナンチオマーC (保持時間:18.96 min)、及びエナンチオマーD (保持時間:22.

90 min) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

エナンチオマーA

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.23–1.38 (3H, m), 1.50–2.57 (7H, m), 3.04 and 3.08 (3H, s), 4.24–4.60 (1H, m), 5.18–5.43 (1H, m), 6.92–7.83 (5H, m), 7.83–7.98 (3H, m), 8.34–8.43 (1H, m), 8.60–8.67 (1H, m), 10.84–11.33 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

10 エナンチオマーB

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.22–2.20 (9H, m), 2.23–2.45 (1H, m), 3.04 and 3.08 (3H, s), 4.10–4.22 (1H, m), 5.09–5.23 (1H, m), 7.04–7.70 (5H, m), 7.83–7.97 (3H, m), 8.34–8.48 (1H, m), 8.61–8.69 (1H, m), 10.73–11.16 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

エナンチオマーC

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

20 エナンチオマーD

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

実施例546

25 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例526と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 88–2. 20 (6H, m), 2. 21–2. 31 (1H, m), 3. 61–4. 00 (2H, m), 4. 46 and 4. 47 (total 3H, each s), 5. 34–5. 44 (1H, m), 7. 22–7. 71 (3H, m), 8. 18–8. 25 (1H, m), 8. 50–8. 60 (1H, m), 8. 65–8. 70 (1H, m), 8. 72–8. 80 (1H, m), 9. 44–9. 47 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]

実施例 547

10 6 – (1 – アセチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – (4 – (2 – (メトキシメチル) – 2H – テトラゾール – 5 – イル) フェノキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾール

4 – (2 – (メトキシメチル) – 2H – テトラゾール – 5 – イル) フェノールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 90–2. 20 (6H, m), 2. 22–2. 71 (1H, m), 3. 53 (3H, s), 5. 38–5. 46 (1H, m), 5. 96 and 5. 97 (total 3H, each s), 7. 20–7. 56 (5H, m), 7. 95–8. 03 (1H, m), 8. 17–8. 22 (2
 20 H, m), 8. 29 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8. 73–8. 79 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

実施例 548

25 6 – (1 – アセチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – ((6 – (メトキシメチル) ピリジン – 3 – イル) オキシ) – 2 – ピリジン – 2 – イル – 1H – ベンズイミダゾール

6 – (メトキシメチル) ピリジン – 3 – オールを用いて、実施例 483 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、

表題化合物を油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1. 60–2. 43 (7H, m), 3. 34–3. 91 (5H, m), 4. 45–4. 59 (2H, m), 5. 20–5. 52 (1H, m), 6. 86–7. 67 (5H, m), 7. 80–7. 90 (1H, m), 8. 29–8. 48 (2H, m), 8. 55–8. 67 (1H, m), 10. 87–11. 27 (1H, m)
ESI–MS (m/e) : 444 [$M+H$]

実施例 549

10 2–(2–(5–(4–(2–メチル–2H–テトラゾール–5–イル) フェノキシ)–2–ピリジン–2–イル–1H–ベンズイミダゾール–6–イル)ピロリジン–1–イル)–2–オキソエタノール
4–(2–メチル–2H–テトラゾール–5–イル) フェノールを用いて、実施例 162 (工程 2) ~ (工程 7) と同様な方法で得られた 5–(4–(2–メチル–2H–テトラゾール–5–イル) フェノキシ)–2–ピリジン–2–イル–6–ピロリジン–2–イル–1H–ベンズイミダゾールを用いて、実施例 168 と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

15 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1. 94–2. 16 (3H, m), 2. 23–2. 48 (1H, m), 3. 57–4. 34 (4H, m), 4. 43 and 4. 44 (total 3H, each s), 5. 27–5. 52 (1H, m), 7. 17–7. 57 (5H, m), 7. 94–8. 04 (1H, m), 8. 09–8. 20 (2H, m), 8. 24–8. 32 (1H, m), 8. 69–8. 81 (1H, m)
25 ESI–MS (m/e) : 497 [$M+H$]

実施例 550

6–(1–アセチル–3–フルオロピロリジン–2–イル)–5–((6–(5–メチル–[1, 2, 4]–オキサジアゾール–3–イル) ピリジン–

3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例493で得られたN-(4-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキシアミド ジアステレオマーB、及び6-(5-メチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例338 (工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.43 (5H, m), 2.68 and 2.70 (3H, s), 3.64-4.40 (2H, m), 5.19-5.40 (1H, m), 5.42-5.64 (1H, m), 7.02-7.79 (4H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.00-8.12 (1H, m), 8.35-8.42 (1H, m), 8.60-8.75 (2H, m), 10.50-10.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 500 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例551

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノールを用いて、実施例338 (工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.68 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.90 and 2.13 (total 3H, each s), 1.97-2.20 (3H, m), 2.29-2.53 (1H, m), 3.62-4.00 (2H, m), 4.73-7.79 (2H, m), 5.37-5.47 (1H, m), 7.19-7.60 (5H, m), 7.93-8.03 (1H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 8.23-8.33 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 552

5 2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド

4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノールを用いて、
実施例 162 (工程 2) ~ (工程 7) と同様な方法で得られた 5-(4-(2-
10 -メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-
-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実
施例 184 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
ることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.97-2.10 (3H, m), 2.28-2.
41 (1H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.74-3.62 (
15 1H, m), 5.26-5.41 (1H, m), 7.10-7.33 (1H,
m), 7.23 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.61 (2H,
m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.27 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.72-8.73 (1H,
m)

20 ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例 553

6-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-(4-(2-
10 -メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-
-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェノールを用いて、
実施例 550 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
ることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.83-2.17 (total 3H, each

s), 2.10-2.40 (2H, m), 3.62-4.21 (2H, m),
 4.41 and 4.42 (total 3H, each s), 5.23-5.43 (1H, m), 5.46-5.73 (1H, m), 7.10-7.65 (5H, m), 7.94-8.02 (1H, m), 8.03-8.17 (2H, m),
 5) 8.27 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, br s)
 ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

実施例 554

5'-((2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベン
 10 ズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビピリジン-2-オン
エナンチオマーA及びエナンチオマーB

5'-ヒドロキシ-2H-1, 2'-ビピリジン-2-オンを用いて、実施
 例162 (工程2) ~ (工程7) と同様な方法で得られた5'-((2-ピリ
 15 ジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5
-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビピリジン-2-オン 15.0 mg を光
 学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cm ϕ \times 25 cm L (ダイセル
 化学工業社製)、移動相: 2-プロパノール、流速: 1.0 ml/min) に
 て光学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 23.6 min)、エナンチオ
 マーB (保持時間: 50.7 min) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

20

実施例 555

5'-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-
イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビ
ピリジン-2-オン エナンチオマーA

25 実施例 554 で得られた 5'-((2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジ
 ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1,
 2'-ビピリジン-2-オン エナンチオマーA 6.5 mg のクロロホルム 1
 ml 溶液に、無水酢酸 0.003 ml を加えた後、反応液を室温で 30 分間攪
 拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィ

ー (K i e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール＝10／1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.91 and 2.16 (total 3H, each s), 1.94–2.20 (3H, m), 2.32–2.52 (1H, m), 3.63–3.98 (2H, m), 5.38–5.44 (1H, m), 6.49–6.54 (1H, m), 6.63–6.68 (1H, m), 7.23–7.58 (3H, m), 7.60–7.67 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 15.8 Hz), 7.87–7.93 (1H, m), 7.95–8.01 (1H, m), 8.27–8.31 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.73 (1H, t, J=4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 556

5' - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 2H - 1, 2' - ビピリジン - 2 - オン エナンチオマー B

実施例 554 で得られた 5' - ((2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 2H - 1, 2' - ビピリジン - 2 - オン エナンチオマー B 5.8 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.003 ml を加えた後、反応液を室温で 30 分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホルム／メタノール＝10／1) にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として得た。

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 557

6 - (シス - 1 - アセチル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4

ー（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェノキシ）－２－ピリジ
ン－２－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール

実施例 3 2 5（工程 5）で得られたシス－１－アセチル－２－（５－ニトロ
 ー２－フルオロ－４－（（ピリジン－２－カルボニル）－アミノ）－フェニル
 5 ）－４－アセトキシ－ピロリジン、４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－
 ５－イル）フェノールを用いて、実施例 3 2 5（工程 6）と同様の方法、これ
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白
 色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 8 0－2. 8 4 (2 H, m), 1. 9 4 a
 10 n d 2. 2 5 (t o t a l 3 H, e a c h s), 3. 9 0－4. 3 0 (2
 H, m), 4. 4 3 (3 H, s), 5. 2 8－5. 5 0 (1 H, m), 5. 5
 1－5. 5 9 (1 H, m), 7. 1 8－7. 6 4 (5 H, m), 7. 9 4－8.
 0 1 (1 H, m), 8. 1 2－8. 1 8 (2 H, m), 8. 2 5－8. 2 9 (
 1 H, m), 8. 7 0－8. 7 7 (1 H, m)
 15 E S I－M S (m/e): 4 9 9 [M+H]

実施例 5 5 8

3－（４－（（６－（１－アセチルピロリジン－２－イル）－２－ピリジン－
２－イル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ）フェニル）－１，
 20 ３－オキサゾリジン－２－オン

３－（４－ヒドロキシフェニル）－１，３－オキサゾリジン－２－オンを用
 いて、実施例 4 8 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組
 み合わせるることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2 0－2. 5 0 (7 H, m), 3. 5 0－4.
 25 0 0 (2 H, m), 3. 9 0－4. 2 5 (2 H, m), 4. 4 0－4. 6 0
 (2 H, m), 5. 2 0－5. 6 0 (1 H, m), 6. 8 0－7. 7 0 (7 H,
 m), 7. 8 0－8. 0 0 (1 H, m), 8. 2 5－8. 5 0 (1 H, m),
 8. 5 0－8. 8 0 (1 H, m), 1 0. 5 0－1 0. 8 0 (1 H, m)
 E S I－M S (m/e): 4 8 4 [M+H]

実施例 5 5 9

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

- 5 6 - メチルピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 4 8 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 72 - 2. 59 (10 H, m), 3. 53 - 3. 90 (2 H, m), 5. 20 - 5. 55 (1 H, m), 6. 81 - 7. 6
10 6 (5 H, m), 7. 78 - 7. 92 (1 H, m), 8. 28 - 8. 43 (2 H, m), 8. 55 - 8. 66 (1 H, m), 11. 07 - 11. 55 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 414 [$M+H$]

15 実施例 5 6 0

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

- 20 6 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 4 8 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 80 - 2. 40 (7 H, m), 3. 60 - 3. 90 (2 H, m), 5. 20 - 5. 60 (1 H, m), 7. 00 - 7. 80
(4 H, m), 7. 80 - 8. 00 (1 H, m), 8. 30 - 8. 50 (2 H,
25 m), 8. 50 - 8. 80 (4 H, m), 9. 50 - 9. 70 (1 H, m),
10. 40 - 10. 80 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [$M+H$]

実施例 5 6 1

6-(シス-1-アセチル-4-フルオロピロリジン-2-イル)-5-(
(2'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イ
ル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 3 2 5 (工程 5) で得られたシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ
5 -2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル
) -4-アセトキシ-ピロリジン、及び 2'-フルオロビフェニル-4-オ
ールを用いて、実施例 3 2 5 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得
た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-2.80 (6H, m), 3.80-4.
40 (2H, m), 5.05-5.50 (1H, m), 7.00-7.70
(11H, m), 7.75-7.95 (1H, m), 8.30-8.50 (1
H, m), 8.50-8.75 (1H, m), 10.60-10.80 (1H,
m)
- 15 ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

実施例 5 6 2

6-(シス-1-アセチル-4-フルオロピロリジン-2-イル)-5-
(4-ピラジン-2-イルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベ
20 ンズイミダゾール

実施例 3 2 5 (工程 5) で得られたシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ
-2-フルオロ-4-(ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル
) -4-アセトキシ-ピロリジン、及び 4-ピラジン-2-イルフェノールを
用いて、実施例 3 2 5 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれら

- 25 と常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.80 (6H, m), 3.80-4.
40 (2H, m), 5.20-5.50 (1H, m), 7.00-7.70
(5H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 7.95-8.20 (2H,

m), 8.30–8.50 (2H, m), 8.50–8.80 (2H, m),
 8.95–9.20 (1H, m), 10.60–10.80 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

5 実施例563

N-((5-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジ
 ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-
 2-イル)メチル)アセタミド

N-((5-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)アセタミドを用いて、
 10 実施例483と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.83–2.47 (10H, m), 3.54–
 3.90 (2H, m), 4.48–4.59 (2H, m), 5.21–5.5
 0 (1H, m), 6.66–7.69 (6H, m), 7.79–7.91 (1
 15 H, m), 8.30–8.44 (2H, m), 8.54–8.69 (1H,
 m), 10.96–11.29 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

実施例564

20 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-フルオロピリジ
 ン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾー
 ル

6-フルオロピリジン-3-オールを用いて、実施例338(工程5)と同
 様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 25 表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.40–2.50 (7H, m), 3.50–4.
 00 (2H, m), 5.00–5.60 (1H, m), 6.80–7.70
 (5H, m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.00–8.15 (1H,

m), 8.25-8.50 (1H, m), 8.50-8.70 (1H, m),
 10.60-10.80 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 418 [M+H]

5 実施例 565

シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA及びエナンチオマーB
 (工程1)

- 10 シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例 325 (工程5) で得られたシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン、及び6-シアノーピリジン-3-オールを用いて、実施例 325 (工程6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程2)

- 20 シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA及びエナンチオマーBの製造

(工程1) で得られたラセミ体のシス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-シアノーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを
 25 用いて、実施例 333 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

エナンチオマーA

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.91 (3H x 1/2, s), 2.22 (3H x 1/2, s), 2.32-2.67 (2H, m), 3.95-4.30 (2H, m), 5.27-5.47 (2H, m), 7.35-7.64 (3H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m),
 5 8.29 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 8.74 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 443 [$M+H$]

エナンチオマーB

ESI-MS (m/e): 443 [$M+H$]

10

実施例566

6-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-(2-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール エナンチオマーA

15 (工程1)

N-(4-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド エナンチオマーA、及びエナンチオマーBの合成

20 実施例493で得られたN-(4-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド ジアステレオマーB 300mgを光学分割用カラム(CHIRAL CEL OD 2cm ϕ ×25cmL(ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン=50/50/0.1、流速:10ml/min)にて光学分割し、エナンチオマーA、及びエナンチオマーをそれぞれ
 25 黄色固体として得た。

(工程2)

6-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-(2-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール エナンチオマーAの製造

N- (4- (1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル) -5-フル
 ルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド エナンチオ
 マーA、及び2'-フルオロビフェニル-4-オールを用いて、実施例338
 (工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
 ることにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.43 (5H, m), 3.63-4.
 36 (2H, m), 5.25-5.70 (2H, m), 7.07-7.58
 (11H, m), 7.74-7.90 (1H, m), 8.35-8.43 (1
 H, m), 8.58-8.68 (1H, m), 10.37-10.60 (1H,
 m)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

実施例567

6- (1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル) -5- ((2'-
 フルオロビフェニル-4-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1 H-ベ
 ンズイミダゾール エナンチオマーB

実施例566 (工程1) で得られたN- (4- (1-アセチル-3-フルオ
 ロピロリジン-2-イル) -5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-
 2-カルボキサミド エナンチオマーBを用いて、実施例566 (工程2)と同
 様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、
 表題化合物を得た。

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

実施例568

シス-1- (4-フルオロ-2- (6- (4-エタンスルホニルフェノキ
 シ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピ
 ロリジン-1-イル) -エタノン

4-エタンスルホニルフェノールを用いて、実施例565（工程1）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.90 (3H x 0.5, s), 2.22 (3H x 0.5, s), 2.25-2.75 (2H, m), 3.88-4.39 (2H, m), 5.24-5.48 (2H, m), 7.23-7.75 (5H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.73-8.75 (1H, m).

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

10

実施例569

3-(4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン エナンチオマーA

15 (工程1)

t-ブチル 2-(2-フルオロ-4-(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例338（工程2）で得られた2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル3gのピラジン50ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸1.5g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩3.1gを順次加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール=50/1）にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

20

25

(工程2)

N-(3-フルオロ-4-ピロリジン-2-イルフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩の合成

5 t-ブチル 2-(2-フルオロ-4-((ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート4. 4 gのメタノール50 ml溶液に、4規定塩酸-ジオキサン溶液50 mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し表題化合物を黄色固体として得た。

(工程3)

N-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

10 N-(3-フルオロ-4-ピロリジン-2-イルフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩4. 3 gのピリジン50 ml溶液に、無水酢酸1. 5 mlを加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程4)

N-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20 N-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド3. 9 gに、氷冷下、発煙硝酸40 mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液を氷水で希釈し飽和重曹水で塩基性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

(工程5)

25 N-(4-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド エナンチオマーA及びエナンチオマーBの合成

N- (4- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-フルオロ-2-ニ
トロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド 50.0 mg を光学分割用カラム
(CHIRALPAK OD-H 2 cmφ×25 cmL (ダイセル化学工業
社製)、移動相: ヘキサン/2-プロパノール 1/1、流速: 15 ml/min)
5 n) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 18 min)、エナンチ
オマーB (保持時間: 25 min) をそれぞれ淡黄色油状物質として得た。

(工程6)

3- (4- ((6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピラジン-
2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -1,
10 3-オキサゾリジン-2-オン エナンチオマーAの製造

3- (4-ヒドロキシフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン及び
N- (4- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-フルオロ-2-ニ
トロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド エナンチオマーAを用いて、実
施例338 (工程5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
15 組み合わせることにより、表題化合物のキラル体の1つを黄色油状物質として
得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.00-2.40 (7H, m), 3.50-3.
90 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.40-4.60
(2H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.80-7.70 (6H,
20 m), 8.50-8.75 (2H, m), 9.50-9.70 (1H, m),
10.30-10.60 (1H, m)
ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

実施例570

25 3- (4- ((6- (1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピラジン-
2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -1,
3-オキサゾリジン-2-オン エナンチオマーB

3- (4-ヒドロキシフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン及び
実施例569 (工程5) で得られたN- (4- (1-アセチルピロリジン-

2-イル) - 5-フルオロ-2-ニトロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド エナンチオマーBを用いて、実施例338(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

5 ESI-MS (m/e) : 485 [M+H]

実施例571

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

10 ル

4-(シクロプロピルスルホニル)フェノールを用いて、実施例483と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を微黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.20 (2H, m), 1.20-1.40 (3H, m), 1.60-2.60 (7H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.05-5.50 (1H, m), 7.00-8.20 (8H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.55-8.80 (1H, m), 10.70-11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

20

実施例572

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(エタンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-(エタンスルホニル)フェノールを用いて、実施例483と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 1.60-2.50 (7H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.10-5.50 (1H, m), 6.90-7.80 (5H,

m), 7.80–8.00 (3H, m), 8.30–8.50 (1H, m),
 8.50–8.75 (1H, m), 10.60–11.20 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

5 実施例 573

シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例 565 (工
 10 程 1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.20–1.40 (3H, m), 1.90–2.
 30 (3H, m), 2.00–2.80 (2H, m), 3.20–3.50
 (2H, m), 3.84–4.25 (2H, m), 5.27–5.45 (2H,
 15 m), 7.40–7.80 (4H, m), 8.00–8.20 (2H, m),
 8.24–8.40 (1H, m), 8.66 (1H, s), 8.80 (1H,
 br s)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

20 実施例 574

シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(6-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

6-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジ
 25 ン-3-オールを用いて、実施例 565 (工程 1) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.90–2.30 (3H, m), 2.00–2.
 80 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.84–4.40 (2H, m),

5. 30-5. 45 (2H, m), 7. 25-7. 80 (4H, m), 7. 90-8. 40 (3H, m), 8. 55-8. 68 (1H, m), 8. 75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 500 [M+H]

5

実施例 575

5-(6-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル

- 10 実施例 566 (工程 1) で得られた N-(4-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキシアミド エナンチオマー B、及び 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 54-2. 45 (5H, m), 3. 61-4. 34 (2H, m), 5. 09-5. 54 (2H, m), 7. 01-7. 95 (6H, m), 8. 34-8. 47 (1H, m), 8. 54-8. 73 (2H, m), 10. 66-10. 79 (1H, m)

- 20 ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]

実施例 576

6-(1-アセチル-3-フルオロピロリジン-2-イル)-5-(6-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

25

6-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-オールを用いて、実施例 575 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 54-2. 45 (5H, m), 3. 61-4.

3.4 (2H, m), 5.09–5.54 (2H, m), 7.01–7.95
(6H, m), 8.34–8.47 (1H, m), 8.54–8.73 (2H,
m), 10.66–10.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]

5

実施例 577

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピラジン-2-イル-5-
((6-ピラジン-2-イルピリジン-3-イル) オキシ)-1H-ベンズイ
ミダゾール

- 10 6-ピラジン-2-イルピリジン-3-オールを用いて、実施例 570 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.05–2.50 (7H, m), 3.50–4.00 (2H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 7.00–7.80
15 (3H, m), 8.20–8.45 (1H, m), 8.45–8.80 (5H, m), 9.50–9.70 (2H, m), 10.40–11.30 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

20 実施例 578

6-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-((6-メチ
ルピリジン-3-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
ミダゾール

- 25 実施例 545 で得られた、N-(4-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド、及び 6-メチルピリジン-3-オールを用いて、実施例 338 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.20–2.30 (7H, m), 2.30–2.70 (6H, m), 4.05–4.60 (1H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–7.50 (4H, m), 7.70–7.90 (1H, m), 8.15–8.20 (1H, m), 8.25–8.40 (2H, m),

5 8.50–8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 428 [M+H]

実施例 579

10 6-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

6-クロロピリジン-3-オールを用いて、実施例 578 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.20–2.60 (10H, m), 4.05–4.65 (1H, m), 5.10–5.50 (1H, m), 6.80–7.70 (4H, m), 7.80–8.10 (2H, m), 8.15–8.50 (2H, m), 8.60–8.80 (1H, m), 10.80–11.30 (1H, m)

20 ESI-MS (m/e) : 448 [M+H]

実施例 580

25 2-(5-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)オキシ)ピリジン-2-イルスルファニル)エタノール

実施例 504 で得られた 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 20mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1ml 溶液に、2-メルカプトエタノール 20mg、及び炭酸カリウム 10mg を順次加

え、反応液を120度にて5時間攪拌した。冷却後、反応液を飽和重曹水にて希釈し、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.10–2.50 (7H, m), 3.20–3.40 (2H, m), 3.50–4.00 (4H, m), 5.20–5.50 (1H, m), 6.80–7.70 (5H, m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.10–8.50 (2H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.60–10.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

実施例 581

3-(5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) ピリジン-2-イルスルファニル) プロパン-1-オール

3-メルカプトプロパン-1-オールを用いて、実施例 580 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60–2.50 (7H, m), 3.20–3.40 (2H, m), 3.50–4.40 (6H, m), 5.20–5.60 (1H, m), 6.80–7.70 (5H, m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.20–8.50 (2H, m), 8.50–8.70 (1H, m), 10.80–11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 490 [M+H]

実施例 582

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミ

ダゾール

5-メチルピコリン酸を用いて、実施例462と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

5 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.86 and 2.10 (total 3H, each s), 1.92-2.43 (4H, m), 2.65 and 2.66 (total 3H, each s), 3.14 and 3.16 (total 3H, each s), 3.62-3.96 (2H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.23 and 7.25 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.58 (3H, m), 7.95 and 7.99 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38-8.42 (1H, m), 9.12-9.16 (1H, m)
 10 ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]$

15 実施例583

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミ
ダゾール

5-メチルピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例462と同様の方法、
 20 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.87-2.45 (7H, m), 2.66 and 2.67 (total 3H, each s), 3.14 and 3.16 (total 3H, each s), 3.63-4.00 (2H, m),
 25 5.26-5.34 (1H, m), 7.20-7.61 (4H, m), 7.96 and 7.99 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 9.32 and 9.34 (total 1H, each s)
 ESI-MS (m/e): 492 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例 584

1- (4- ((6- (1-アセチル-3-フルオロピリジン-2-イル) -
 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ)
 5 フェニル) エタノン

1- (4-ヒドロキシフェニル) エタノンを用いて、実施例 575 と同様の
 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
 化合物を油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.62-2.60 (8H, m), 3.60-3.
 10 98, 4.04-4.33 (total 2H, each m), 5.11-
 5.56 (2H, m), 7.00-8.02 (8H, m), 8.33-8.4
 8 (1H, m), 8.57-8.71 (1H, m), 10.76-11.09
 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

15

実施例 585

6- (1-アセチル-3-フルオロピリジン-2-イル) -5- ((6-クロ
 ロピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイ
 ミダゾール

20 6-クロロピリジン-3-オールを用いて、実施例 575 と同様の方法、こ
 れに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を
 油状物質として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.54-2.45 (5H, m), 3.60-4.
 35 (2H, m), 5.20-5.60 (2H, m), 6.90-7.00,
 25 7.21-7.43, 7.60-7.93 (total 6H, each
 m), 8.22-8.45 (2H, m), 8.58-8.70 (1H, m),
 10.63-10.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 452 [M+H]

実施例 586

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

- 5 6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 570 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 - 2.47 (7H, m), 2.57 - 2.73 (3H, m), 3.57 - 3.93 (2H, m), 5.21 - 5.48
- 10 (1H, m), 7.00 - 7.76 (3H, m), 7.96 - 8.14 (1H, m), 8.52 - 8.68 (3H, m), 9.54 - 9.65 (1H, m), 10.70 - 11.02, 11.53 - 10.66 (total 1H, each m)

ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]

15

実施例 587

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (メタンスルホニル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール

- 20 6 - (メタンスルホニル) ピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 570 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 - 2.47 (7H, m), 3.14 - 3.27 (3H, m), 3.58 - 3.92 (2H, m), 5.14 - 5.40

25 (1H, m), 7.03 - 7.79 (4H, m), 7.95 - 8.11 (1H, m), 8.48 - 8.71 (2H, m), 9.56 - 9.66 (1H, m), 10.65 - 10.94, 11.34 - 11.49 (total 1H, each m)

ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

実施例 588

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) エタノ
 5 ン

1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノンを用いて、実施例 570 と同様の
 方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題
 化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 - 2.61 (10H, m), 3.51 -
 10 3.93 (2H, m), 5.14 - 5.47 (1H, m), 6.95 - 7.7
 4 (4H, m), 7.88 - 8.02 (2H, m), 8.53 - 8.68 (2
 H, m), 9.54 - 9.66 (1H, m), 10.60 - 10.88, 11.
 43 - 11.54 (total 1H, each m)

ESI-MS (m/e): 442 [$M+H$]

15

実施例 589

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (ジフルオロメト
キシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベン
ズイミダゾール

20 6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - オールを用いて、実施例 338
 (工程 5) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ
 ることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.92 and 2.18 (total 3H,
 each s), 1.98 - 2.57 (4H, m), 3.65 - 4.00 (2
 25 H, m), 5.41 - 5.48 (1H, m), 7.03 and 7.07
 (total 1H, each d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.00 - 7.72
 (5H, m), 7.94 - 8.00 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.
 25 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 466 [$M+H$]

実施例 590

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 5 -
(4 - ピラジン - 2 - イルフェノキシ) - 1H - ベンズイミダゾール

- 5 4 - ピラジン - 2 - イルフェノールを用いて、実施例 526 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物
 を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 - 2.60 (7H, m), 3.50 - 4.00 (2H, m), 5.20 - 5.60 (1H, m), 6.70 - 7.80
 10 (4H, m), 7.90 - 8.20 (2H, m), 8.50 - 8.80 (4H, m), 8.95 - 9.20 (1H, m), 9.50 - 9.75 (1H, m),
 10.60 - 11.40 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

15 実施例 591

4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イ
ル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) ベンゾニトリル

- 20 4 - シアノフェノールを用いて、実施例 526 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物
 質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 - 2.50 (7H, m), 3.50 - 3.90 (2H, m), 5.05 - 5.50 (1H, m), 6.65 - 7.80
 (6H, m), 8.50 - 8.80 (2H, m), 9.50 - 9.70 (1H, m), 10.40 - 11.20 (1H, m)
 25 ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例 592

メチル 4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジ
ン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) ベンゾエート

メチル 4-ヒドロキシベンゾエートを用いて、実施例 526 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60–2.50 (7H, m), 3.50–4.00 (5H, m), 5.10–5.60 (1H, m), 6.70–7.80 (4H, m), 7.90–8.20 (2H, m), 8.50–8.70 (2H, m), 9.50–9.70 (1H, m), 10.60–11.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 458 [M+H]

10

实施例 593

2- (5- ((2-フルオロビフェニル-4-イル) オキシ) -2-ピリジ
ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-カル
ボキサミド

15 2 ‘-フルオロビフェニル-4-オールを用いて、実施例182と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.60–2.60 (4H, m), 3.20–4.20 (2H, m), 5.10–5.30 (1H, m), 5.60–5.90 (2H, m), 6.90–7.70 (11H, m), 7.90–8.10 (1H, m), 8.20–8.40 (1H, m), 8.60–8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 494 $[M+H]$

25 实施例 594

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール

4- (5-メチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-3-イル) フェ

ノールを用いて、実施例 5 2 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 6 0 – 2. 8 0 (1 0 H, m) , 3. 5 0 – 4. 0 0 (2 H, m) , 5. 1 5 – 5. 6 0 (1 H, m) , 6. 7 0 – 7. 8 0 (5 H, m) , 7. 9 0 – 8. 2 0 (2 H, m) , 8. 5 0 – 8. 7 0 (1 H, m) , 9. 5 0 – 9. 7 0 (1 H, m) , 1 0. 6 0 – 1 1. 5 0 (1 H, m)

E S I – M S (m/e) : 4 8 2 [M+H]

10 実施例 5 9 5

6 – ((2 R, 5 S) – 1 – アセチル – 5 – メチルピロリジン – 2 – イル) – 5 – (4 – メタンスルホニル – フェノキシ) – 2 – ピラジン – 2 – イル – 1 H – ベンズイミダゾール

(工程 1)

15 2 – フルオロ – N – メトキシ – N – メチルベンズアミドの合成

2 – フルオロ – 4 – ニトロ安息香酸 1 0 g のピリジン 8 0 m l 懸濁液に、N – メトキシ – N – メチルアミン塩酸塩 5. 7 9 g 及び 1 – エチル – 3 – (3 – ジメチルアミノプロピル) – カルボジイミド塩酸塩 1 2. 4 g を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。ピリジンを減圧留去した後、水を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程 2)

4 – アミノ – 2 – フルオロ – N – メトキシ – N – メチルベンズアミドの合成

2 – フルオロ – N – メトキシ – N – メチルベンズアミド 1 0. 8 4 g のメタノール 6 0 m l 及び水 3 0 m l 懸濁液に、塩化アンモニウム 1 5. 2 g 及び鉄粉 8 g を加え、反応液を 3 時間加熱還流した。セライト用いて反応液を濾去した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 9

／1～1／2)にて精製し、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程3)

N-(3-フルオロ-4-((N-メトキシ-N-メチルアミノ)カルボニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

- 5 4-アミノ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド3.7 gのピリジン20 ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸2.56 g及び1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩4.66 gを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。ピリジンを減圧留去した後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 10 た。溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒で洗浄することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程4)

- N-(4-((4R)-4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-2-ペンチノイル)-3-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成
- 15

- (3R)-3-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ-1-ブチン4.92 gのテトラヒドロフラン80 ml溶液に、-78度にてn-ブチルリチウム(2.46 Mヘキサン溶液)10.8 mlを加え、反応液を同温度にて1時間攪拌した。N-(3-フルオロ-4-((N-メトキシ-N-メチルアミノ)カルボニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド2.7 gのテ
- 20
- トラヒドロフラン60 ml溶液を-78度にて加え、反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1～1/1)にて精
- 25
- 製し、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程5)

N-(4-((4R)-4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-ペンタノイル)-3-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

N- (4- ((4R) -4- ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) -2-ペンチノイル) -3-フルオロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド 513 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 及びエタノール 20 ml の混合溶液に、10%パラジウム-炭素触媒 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程6)

10 N- (4- ((4R) -1, 4-ジヒドロキシペンチル) -3-フルオロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

N- (4- ((4R) -4- ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) -ペンタノイル) -3-フルオロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド 340 mg のメタノール 10 ml 及びテトラヒドロフラン 5 ml の混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 89 mg を加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液に、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 1.18 ml を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程7)

25 N- (4- ((5S) -1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -3-フルオロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

N- (4- ((4R) -1, 4-ジヒドロキシペンチル) -3-フルオロフェニル) ピラジン-2-カルボキサミド 147 mg のクロロホルム 6 ml 懸濁液に、トリエチルアミン 0.26 ml 及びメタンスルホンクロライド 0.11 ml を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムに

て希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のジメチルホルムアミド4 ml 溶液に、氷冷下、アジ化ナトリウム3.0 mgを加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール5 ml 溶液に、硫酸銅5水和物15 mg 及び水素化ホウ素ナトリウム52 mgを加え、反応液を室温にて2時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム35 mgを加え、反応液を30分間撹拌した。更に、水素化ホウ素ナトリウム35 mgを加え、反応液を30分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のクロロホルム4 ml 溶液に無水酢酸0.043 mlを加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM60 F₂₅₄、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、酢酸エチル/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

(工程8)

N-(4-((2R, 5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

N-(4-((5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド59 mgに、室温にて発煙硝酸1 mlを加え、反応液を同温度にて30分間撹拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e lTM60 F₂₅₄、A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。(R f: トランス体>シス体)

(工程9)

6 - ((2 R , 5 S) - 1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イ
 ル - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

5 N - (4 - ((2 R , 5 S) - 1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 -
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) ピラジン - 2 - カルボキサミド
 10 10 . 4 m g の N - メチルピロリジノン 1 m l 溶液に、4 - メタンスルホニ
 ル - フェノール 9 . 2 m g 、炭酸セシウム 26 . 2 m g を加え、反応液を 90
 度にて 1 時間攪拌した。塩化スズ (I I) 二水和物 60 m g を加え、反応液を
 90 度にて 1 時間、100 度にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び飽
 10 和重曹水を加え、沈殿物を濾去後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び飽
 和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
 分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l TM 60 F₂₅₄、A r t 57
 44 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表
 題化合物を淡黄色油状物質として得た。

15 ¹H NMR (C D C l₃) δ : 1 . 31 and 1 . 33 (t o t a l 3 H ,
 e a c h d , J = 6 . 0 H z) , 1 . 55 - 2 . 60 (7 H , m) , 3 . 0
 3 - 3 . 10 (3 H , m) , 4 . 25 - 4 . 62 (1 H , m) , 5 . 20 - 5 .
 44 (1 H , m) , 7 . 01 - 7 . 68 (4 H , m) , 7 . 85 - 7 . 97
 (2 H , m) , 8 . 57 - 8 . 69 (2 H , m) , 9 . 56 - 9 . 63 (1 H ,
 20 m)

E S I - M S (m / e) : 492 [M + H]

実施例 596

25 N - メチル - 2 - (2 - (5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール -
5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾー
ル - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタンアミン

2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イルフェノールを用いて、実施例 4
 98 (工程 5) から (工程 8) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
 常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–2.50 (7H, m), 2.90–4.00 (4H, m), 4.30–4.50 (3H, m), 5.10–5.65 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.20–7.85 (3H, m), 7.80–7.95 (1H, m), 8.05–8.20 (2H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 8.50–8.70 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

実施例 597

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4'-フルオロフェニル-4-オールを用いて、実施例 483 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–2.43 (7H, m), 3.44–3.92 (2H, m), 5.21–5.60 (1H, m), 6.80–7.67 (11H, m), 7.77–7.91 (1H, m), 8.30–8.43 (1H, m), 8.53–8.67 (1H, m), 10.89–11.43 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

実施例 598

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((3'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3'-フルオロフェニル-4-オールを用いて、実施例 483 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–2.44 (7H, m), 3.44–3.

9.2 (2H, m), 5.22-5.58 (1H, m), 6.92-7.68 (1.1H, m), 7.78-7.93 (1H, m), 8.33-8.45 (1H, m), 8.56-8.68 (1H, m), 10.88-11.38 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 599

2-(5-((6-シアノピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-1-カルボキ

10 サミド

6-シアノピリジン-3-オールを用いて、実施例162及び実施例182と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.20 (3H, m), 2.20-2.50 (1H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.80-5.30 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 7.20-7.70 (3H, m), 7.80-8.20 (3H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 8.70-8.80 (1H, m)

20 ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]

実施例 600

6-((2R, 5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-((6-((5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例595(工程8)で得られたN-(4-((2R, 5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド、及び4-(5-メチル-[1, 2,

4] -オキサジアゾール-3-イル) フェノールを用いて、実施例595(工程9)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 and 1.34 (total 3H, each d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.55–2.60 (7H, m), 2.68 and 2.70 (total 3H, each s), 4.26–4.62 (1H, m), 5.28–5.49 (1H, m), 7.03–8.12 (4H, m), 8.40–8.69 (3H, m), 9.57–9.63 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 497 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例601

6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノール、及び5-メチルピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例306同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.88–2.48 (7H, m), 2.63 and 2.64 (total 3H, each s), 3.61–3.99 (2H, m), 4.41 and 4.42 (total 3H, each s), 5.37–5.4 (1H, m), 7.15–7.55 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 and 8.11 (total 2H, each d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s), 9.27 and 9.29 (total 1H, each s)

ESI-MS (m/e): 496 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例602

6-(1-アセチル-4-メチルピロリジン-2-イル)-5-(4-(メタ
ンスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
ゾール

(工程1)

- 5 N-(3-フルオロ-4-(3-メチル-3-ブテノイル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例145(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより得られたN-(3-フルオロ-4-(メトキシ(メチル)アミノ)カルボニル)フェニル)
10)ピリジン-2-カルボキサミド500mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、氷冷下、塩化(2-メチル-2-プロペン-1-イル)マグネシウム(0.50Mテトラヒドロフラン溶液)9.89mlを加えた。反応液を氷冷下にて3時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
15 ムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(工程2)

N-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

- 20 N-(3-フルオロ-4-(3-メチル-3-ブテノイル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド280mgのメタノール5ml溶液に、水素化ホウ素ナトリウム88.8mgを加えた。反応液を室温にて3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
25 ムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

N-(4-(1,4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

シクロヘキセン 0.082 ml のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、氷冷下、ボラン-メチルスルフィド錯体 (1M ジクロロメタン溶液) 1.20 ml を加えた。反応液を氷冷下 10 分間攪拌した後、N-(3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 301 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 35% 過酸化水素水溶液 0.50 ml を順次加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程 4)

N-(3-フルオロ-4-(4-メチルピロリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

15 N-(4-(1,4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 236 mg のクロロホルム 5 ml 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン 0.62 ml 及び塩化メタンスルホン 0.23 ml を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムにて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、氷冷下、アジ化ナトリウム 53.0 mg を加えた。反応液を氷冷下にて 30 分間攪拌した後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール 4 ml 溶液に、硫酸銅 5 水和物 20 mg 及び水素化ホウ素ナトリウム 168 mg を順次加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のクロロホルム 3 ml 溶液に、無水酢酸 0.050 ml を加え、反応液を室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）にて精製し、表題化合物を得た。

（工程5）

5 N-（4-（1-アセチル-4-メチルピロリジン-2-イル）-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミドの合成

10 N-（3-フルオロ-4-（4-メチルピロリジン-2-イル）フェニル）ピリジン-2-カルボキサミド 70.7 mg を発煙硝酸 1 ml に溶解し、反応液を室温にて 10 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて精製し、表題化合物を得た。

（工程6）

15 6-（1-アセチル-4-メチルピロリジン-2-イル）-5-（4-（メタンスルホニル）フェノキシ）-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

20 N-（4-（1-アセチル-4-メチルピロリジン-2-イル）-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）ピリジン-2-カルボキサミド 15 mg の N-メチル-ピロリジノン 2 ml 溶液に、4-（メタンスルホニル）フェノール 13.4 mg 及び炭酸セシウム 44.9 mg を順次加え、反応液を 90 度にて 1 時間攪拌した。反応液に塩化スズ 2 水和物 43.8 mg を加えたのち、100 度に昇温して 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解した後、飽和重曹水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel TM 60 F254, Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール＝9／1）にて精製し、
25 表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–2.63 (9H, m), 3.00–4.40 (2H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 5.03–5.43 (1H, m), 7.00–7.73 (5H, m), 7.83–7.98 (3H, m), 8.33–8.43 (1H, m), 8.62–

8. 70 (1H, m), 10. 62-10. 80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

実施例 603

5 6-((2R, 5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -
5-((6-(メトキシメチル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピラジ
ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 595 (工程 8) で得られた N-(4-((2R, 5S)-1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -5-フルオロ-2-ニトロフェニ
 10 ル) ピラジン-2-カルボキサミド、及び 6-(メトキシメチル) ピリジン-3-オールを用いて、実施例 595 (工程 9) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 10-2. 22 (10H, m), 3. 48
 15 and 3. 50 (total 3H, each s), 4. 26-4. 62 (1H, m), 4. 57 and 4. 59 (total 2H, each s), 5. 33-5. 52 (1H, m), 7. 20-7. 50 (4H, m), 8. 40-8. 70 (3H, m), 9. 57-9. 63 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

20 参考例 1

[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸

チオオキサム酸エチル 1 g のクロロホルム 10 ml 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2 ml を加え、反応液を室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 25 フィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 ~ 1/2) にて精製し、アミジン体 1. 1 g を赤色油状物質として得た。

アミジン体 1. 09 g 及びピリジン 0. 95 ml のエタノール 18 ml 溶液に、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 721 mg のエタノール 20 ml 溶液を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エ

チルにて希釈し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステルを淡黄色油状物質として得た。得られた[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル300mgのメタノール8ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液5.7mlを加え、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧留去した後、残渣を2規定塩酸にて中和した。反応液を減圧留去した後、残渣をクロロホルム-メタノール＝10／1にて洗浄し、得られた有機層を減圧留去することにより、表題化合物を白色固体として得た。

参考例 2

2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール

3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシピリジン2gのアセトニトリル40ml懸濁液に、炭酸ナトリウム2.1g及びジフルオロフルオロスルホニル酢酸1.24mlを加え、反応液を室温にて1時間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～4／1）にて精製し、ジフルオロメトキシ体を淡黄色油状物質として得た。ジフルオロメトキシ体2.38gのメタノール25ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒500mgを加え、反応液を水素雰囲気下室温にて1時間撹拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を淡紫色油状物質として得た。

25

参考例 3

6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オール

3-ブロモ-6-メタンスルホニル-ピリジン4.72gのジメチルスルホキシド80ml溶液に、ビス（ピナコレート）ジボロン6.6g、酢酸カリウ

- ム 5. 9 g 及び (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 980 mg を加え、反応液を 80 度にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、不溶物をセライトにより濾去後、有機層を分離した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml 及び 30% 過酸化水素水 30 ml を 0 度にて加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後、水にて洗浄した。水層を 5 規定塩酸にて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

参考例 4

6-エタンスルホニルピリジン-3-オール

- 15 3-クロロ-6-エタンスルホニルピリジンを用いて、参考例 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

参考例 5

- 20 (2R, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド

(工程 1)

(2R, 4R) - 4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステルの合成

- 25 (2R, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 3.61 g のジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に、塩化 tert-ブチルジフェニルシリル 2.32 g 及びイミダゾール 2.32 g を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて精製し表題化合物を得た。

（工程2）

- 5 (2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ) - 2 - (メトキシ-メチル-カルバモイル) - ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

- 10 （工程1）で得られた(2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ) - ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2.62 g のピロリジン 30 ml 溶液に、1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.50 g 及び O, N-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 761 mg を順次加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し表題化合物を得た。
- 15

（工程3）

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-メトキシ-メチル-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

- 20 （工程2）で得られた(2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ) - 2 - (メトキシ-メチル-カルバモイル) - ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 2.04 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1 M テトラヒドロフラン溶液） 7.46 ml を加え、反応液を室温にて20分間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）にて精製し表題化合物を得た。
- 25

（工程4）

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシ-メチルアミドの製造

（工程3）で得られた(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-メトキシ-メ

チルーカルバモイルーピロリジンー１ーカルボン酸 ベンジルエステル 600 mg のエタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウムー炭素触媒 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

5

産業上の利用可能性

前記式（I-0）で表される本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

10

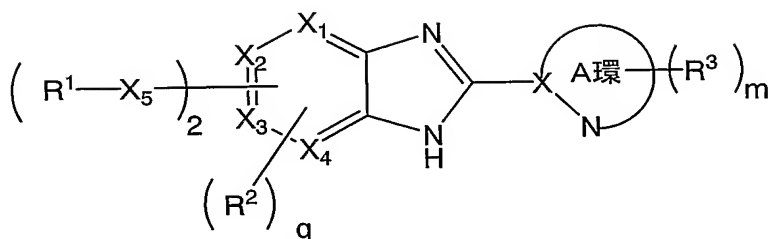
15

20

25

請求の範囲

1. 式 (I-0)

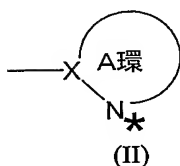


(I-0)

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、

- 5 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、
A環は、式 (I I)

【化1】



(II)

- 10 で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ
原子を環内に1乃至3有していてもよい（式 I I 中のN*で表される窒素原子
は除く）5乃至6員の含窒素芳香族複素環を示すか、或いは、該含窒素芳香族
複素環とフェニル又はピリジルとが縮合した双環を示し、

- 15 R^1 は、アリールを示すか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる
群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有する4乃至10員の単環の若
しくは双環の複素環を示し（該 R^1 は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置
換されていてもよく、また、該複素環が、脂肪族複素環である場合には、二重
結合を1又は2有していてもよい）、

- 20 R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ホルミル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、アミノ、CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-(CH_2)_{1-4}OH$ を
示し、

R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-6}$ アル
キル、 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$ 、シア

ノ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 又はオキソを示し、

R^4 は、それぞれ独立して、

- 5 $-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、同一又は異なる、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい）又は $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

$-C_{3-7}$ シクロアルキル、

$-C_{2-6}$ アルケニル、

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$ 、

- 10 $-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$ 、

$-O-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されていてもよい）、

$-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、

- 15 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、アミノ、 CN 、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル又は $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

- 20 $-C(S)-C_{3-7}$ シクロアルキル、

$-C(S)-C_{1-6}$ アルキル、

$-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 、

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$ 、

- 25 $-C(O)-アリール$ （該アリールは、ハロゲンで置換されていてもよい）、

$-C(O)-芳香族複素環$ 、

$-C(O)-脂肪族複素環$ 、

複素環（該複素環は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 $-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい））、

フェニル（該フェニルは、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

ハロゲン、CN、ホルミル、COOH、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミジノ又はニトロを示し、

- 5 R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、窒素原子、 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の複素環を示し、

R^{53} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、

R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、

- 10 R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-$ とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環又は

R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-O-$ とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、オキソで置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環は、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）を示し、

- 15 い）を示し、

X_5 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、単結合又は $-O-C_{1-6}$ アルキルを示し、

aは、それぞれ独立して、1、2又は3の整数を示し、

qは、0乃至2の整数を示し、

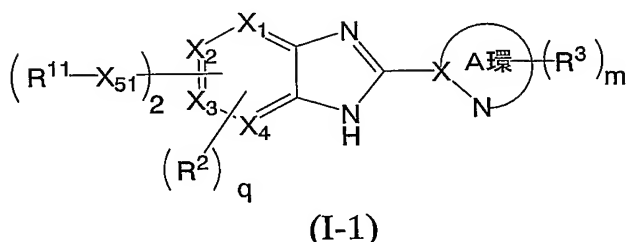
- 20 mは、0乃至2の整数を示す。] で表される化合物（ただし、 X_5 の一方が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり、 X_5 の他方が単結合であって、かつ、 R^1 がアリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する含窒素芳香族複素環（該アリール又は1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）である場合、 X_5 が共に単結合である場合、或いは、 R^1 が共に脂肪族複素環である場合を除く）又はその薬学的に許容される塩。

2. X_1 乃至 X_4 が全て炭素原子である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. X_5 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合である

請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

4. 式 (I-1)



(I-1)

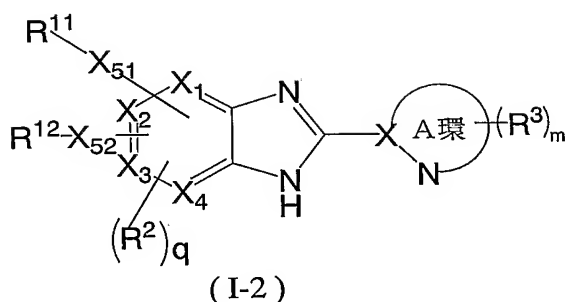
- 5 [式中、 R^{11} は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）を示し、かつ、 X_{51} が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、他の記号は前記に同じ]である請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 5. R^{11} が共に、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルである請求項 4 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. R^{11} が共に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）である請求項 4 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. R^{11} の一方が、1乃至3の R^4 で置換されていてもよいフェニルであり、かつ、 R^{11} の他方が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）である請求項 4 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. 式 (I-2)



「式中、

R¹¹は、1乃至3のR⁴で置換されていてもよいフェニルであるか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する5又は6員の含窒素芳香族複素環（該含窒素芳香族複素環は、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい）を示し、

R¹²は、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、かつ、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有していてもよい4乃至7員の含窒素複素環（該R¹²は、1乃至3のR⁴で置換されていてもよく、また、該複素環が、脂肪族複素環である場合には、二重結合を1又は2有していてもよい）であり、

X_{51} が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり、

X_{52} が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は単結合であり、他の記号は前記に同じ]である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される

9. R^{12} が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよい4乃至7員の飽和の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1乃至3の R^4 で置換されていてよい）であり、かつ、 X_{52} が単結合であるか、或いは、 R^{12} が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を1つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至2有していてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有する5乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該5乃至7員の複素環は、1乃至3の前記 R^4 で置換されてい

てもよい) であり、かつ、 $X_{5,2}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S$

(O)₂である請求項 8 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 0. R¹²が、複素環を構成するヘテロ原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよい 4 乃至 7 員の飽和の含

5 窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1 乃至 3 の R⁴で置換されていてよい）であり、かつ、X₅₂が単結合である請求項 8 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

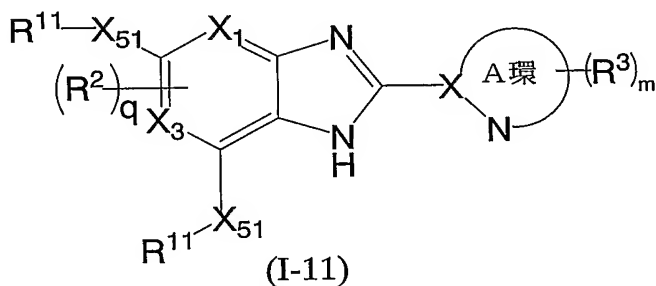
1 1. R¹²が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択

10 されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよく、また、環内に二重結合を 1 又は 2 有する 5 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環（該 5 乃至 7 員の複素環は、1 乃至 3 の前記 R⁴で置換されていてよい）であり、かつ、X₅₂が、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-である請求項 8 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 1 2. R¹²が、複素環を構成する原子として、少なくとも窒素原子を 1 つ有し、他のヘテロ原子として、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 有していてもよく、また、環内に二重結合を 1 又は 2 有する 5 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環（該含窒素脂肪族複素環は、1 乃至

20 3 の前記 R⁴で置換されていてよい）であり、かつ、X₅₂が、-O-である請求項 8 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 3. 式 (I-1) が、式 (I-11)

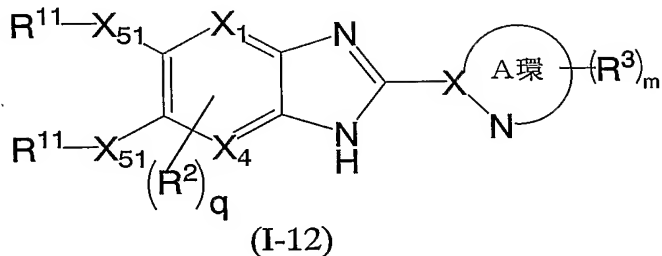


[式中、各記号は前記に同じ] である請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25 1 4. X₅₁が、共に-O-である請求項 1 3 記載の化合物又はその薬学的に許

容される塩。

15. 式 (I-1) が、式 (I-12)

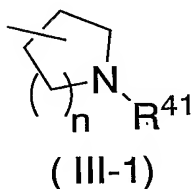


[式中、各記号は前記に同じ] である請求項3記載の化合物又はその薬学的に

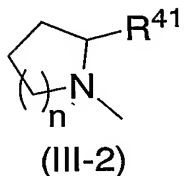
5 許容される塩。

16. X_{51} が、共に $-O-$ である請求項15記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

17. R^{12} が、式 (III-1)



10 又は式 (III-2)



[式中、 n は、1乃至3の整数を示し、 R^{41} は、前記 R^4 と同じ] である請求項10記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

18. A環が1乃至3の R^4 で置換されていてもよい、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル又はピリミジニルである請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

19. 式 (I-0) で表される化合物が、5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)

－ 1 H－ベンズイミダゾール、

5－（2－カルバモイル－フェノキシ）－2－ピリジン－2－イル－6－
（6－メタンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイミダ
ゾール、

5 5－（2－カルバモイル－フェノキシ）－2－ピラジン－2－イル－6－
（6－メタンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイミダ
ゾール、

5－（2－フルオロ－フェノキシ）－2－ピリジン－2－イル－6－（6－メ
タンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイミダゾール、

10 5－（2－ジフルオロメトキシ－ピリジン－3－イルオキシ）－6－（6－メ
タンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－2－ピリジン－2－イル－1
H－ベンズイミダゾール、

5－（2－ジフルオロメトキシ－ピリジン－3－イルオキシ）－6－（6－メ
タンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－2－ピラジン－2－イル－1

15 H－ベンズイミダゾール、

5－（2－ジフルオロメトキシ－ピリジン－3－イルオキシ）－6－（6－メ
タンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－2－（1－メチル－1 H－ピ
ラゾール－3－イル）－1 H－ベンズイミダゾール、

20 5－（2－シアノ－フェノキシ）－2－ピリジン－2－イル－6－（6－エタ
ンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイミダゾール、

5－（2－フルオロ－フェノキシ）－2－ピリジン－2－イル－6－（6－エ
タンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイミダゾール、

25 5－（2－フルオロ－フェノキシ）－2－（1 H－ピラゾール－3－イル）－
6－（6－エタンスルホニル－ピリジン－3－イルオキシ）－1 H－ベンズイ
ミダゾール、

5－（2，3－ジフルオロ－フェノキシ）－2－（1－メチル－1 H－ピラ
ゾール－3－イル）－6－（6－エタンスルホニル－ピリジン－3－イルオキ
シ）－1 H－ベンズイミダゾール、

5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 5 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6 -
(6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

10 5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ)
- 1 H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニ
ルピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
15 ダゾール、

5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニ
ルピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
ダゾール、

5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
20 ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

25 5 - (2 - シアノピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル
ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エ
 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1
 H - ベンズイミダゾール、

5 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - エ
 タンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1
 H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エ
 タンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール、

10 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エ
 タンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミ
 ダゾール、

15 5 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
 (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
 ザール、

5 - (2 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 -
 (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダ
 ザール、

20 5 - (2 - フルオロ - 6 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル -
 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール、

5 - (2 - フルオロ - 6 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 -
 イル - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベ
 ンズイミダゾール、

25 5 - (2 - フルオロ - 6 - カルバモイル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 -
 イル - 6 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾー
 ル、

5 - (2 - フルオロ - 6 - シアノ - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル -
6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイ
ミダゾール、

5 5 - (2 - フルオロ - 6 - (テトラゾール - 5 - イル) - フェノキシ) - 2 -
ピラジン - 2 - イル - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキ
シ) - 1 H - ベンズイミダゾール、

5 - (2 - ジフルオロメトキシピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (3 - クロ
ロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H -
ベンズイミダゾール、

10 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 -
(4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール、

4 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピ
リジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

15 4 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピ
リジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

4 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピ
リジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
20 ゾール、

4 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピ
リジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール、

4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルオキ
25 シ) - 6 - (4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
ル - 1 H - ベンズイミダゾール、

4 - (2, 6 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピ
リジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ベ
ンズイミダゾール、

- 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 5 4 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール
- 10 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 15 4 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
- 1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 20 1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 1 - (2 - (6 - (4 - ヒドロキシメチル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
- 25 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イ
 ル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボキサミ
 ド、

2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フェノキ
 5 シ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピ
 ロリジン - 1 - イル) - エタノン、

1 - (2 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) -
 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
 ン - 1 - イル) - エタノン、

10 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン -
 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
 ル) - エタノン、

2 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
 15 ン - 1 - イル) - エタノン、

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イ
 ル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニ
 トリル、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン -
 20 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イ
 ル) - 2 - メチルアミノ - エタノン、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - (1 H - ピラ
 ザール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン -
 1 - イル) - エタノン、

25 1 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) -
 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジ
 ン - 1 - イル) - エタノン、

N - (5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン -
 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - イ

ル) - アセタミド、

1 - (2 - (2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、

5 N - (2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - アセタミド、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (メトキシメチル)フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール・トリ

10 フルオロ酢酸塩、

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル -
15 [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

(2 - (2 - (5 - ((2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) メチルアミン、

20 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ([1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H -
25 ベンズイミダゾール、

5 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - (メタンスルホニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (2 - メチル - 2

- H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 5 ベンズイミダゾール、
- 5-(1-アセチル-5-メチルピロリジン-2-イル) -6-(4-(メタンスルホニル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 10 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-(6-(メトキシメチルピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
- 15 2-(2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-イル) -2-オキソエタノール、
- 2-(5-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) ピロリジン-1-カルボキサミド、
 20 5'-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) -2H-1, 2'-ビピリジン-2-オン、
- 3-(4-((6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン、
 25 6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - ピラジン - 2 - イル
 ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール、

5 6 - (1 - アセチル - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((2' -
 フルオロピフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H -
 ベンズイミダゾール、

3 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 1,
 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、

10 6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 5 -
 ((6 - ピラジン - 2 - イルピリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - ベンズイ
 ミダゾール、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (5 - メチル -
 [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキ
 15 シ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

1 - (4 - ((6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン -
 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) エタノ
 ン、

6 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - (5 - メチル - [1,
 20 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 -
 イル - 1 H - ベンズイミダゾール、

6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - (4 - メタン
 スルホニル - フェノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダ
 ザール、

25 N - メチル - 2 - (2 - (5 - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール -
 5 - イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾ
 ール - 6 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタンアミン、

6 - (1 - アセチル - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 5 - ((6 - (メ
 トキシメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1

H-ベンズイミダゾール、

1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H-ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

5 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H-ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、

1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H-ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン若しくは

10 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H-ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオローピロリジン - 2 - イル) - エタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 20. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1) - (3)からなる医薬組成物

(1) 請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物、

(2) 以下の(a) - (h)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

20 (b) ビス-グアニド

(c) PPAR アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ 阻害剤

25 (g) インスリン、及び

(h) DPP-IV (ジペプチジルペプチダーゼ IV) 阻害剤

(3) 薬学的に許容される担体。

21. 請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

22. 請求項1乃至20のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤。

23. 請求項1乃至20のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2003/4488 A1 (Kairon Corp.), 16 January, 2003 (16.01.03), Full text & JP 2004-536113 A	1-17, 20-23 18-19
A	JP 2000-26430 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text (Family: none)	1-23
A	Wolfgang K.-D. Brill, Solid-phase synthesis of 2,6,8-trisubstituted purines, Tetrahedron Letters, 2001, Vol.42, No.37, pages 6515 to 6518	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 March, 2005 (03.03.05)

Date of mailing of the international search report
22 March, 2005 (22.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019843

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 2003/4488 A1 (カイロン コーポレイション) 2003. 01. 16, 全文 & JP 2004-536113 A	1-17, 20-23 18-19
A	JP 2000-26430 A (大正製薬株式会社) 2000. 01. 25, 全文 (ファミリーなし)	1-23
A	Wolfgang K. -D. Brill, Solid-phase synthesis of 2, 6, 8-trisubstituted purines, Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, No. 37, Pages 65 15-6518	1-23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 03. 2005

国際調査報告の発送日

22. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 C

3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452